



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-APREMILAST/V1/18122015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast (Otezla®) en psoriasis cutánea y artritis psoriásica

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015

La **psoriasis** es una enfermedad multifactorial, inflamatoria, crónica de la piel que se estima afecta a un 2,5% de la población mundial (1). Se piensa que tiene un origen autoinmune, aunque su etiología exacta no es del todo conocida. Se ha demostrado una predisposición genética, sobre la cual actuarían diversos factores ambientales.

La forma clínica más frecuente (80%) es la psoriasis en placas (2,3). Esta patología se caracteriza por la presencia de placas cutáneas eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por escamas blanquecinas o plateadas y con un engrosamiento en las zonas de piel de dichas placas. Otras localizaciones que pueden verse afectadas son las articulaciones, las uñas y las mucosas (3). En cuanto al grado de severidad, la mayoría de pacientes presenta una afectación leve, con un 24% de formas moderadas y 9% de formas graves (4). Las formas moderadas-graves (con afectación de más del 5-10% de la superficie corporal) pueden conllevar deformaciones y/o desfiguraciones que afecten la calidad de vida de los pacientes, con más de un 5% de los mismos experimentando trastornos ansioso-depresivos e incluso ideación suicida. Asimismo, muchos de los pacientes presentan además co-morbilidades importantes, como obesidad, síndrome metabólico y patología cardiovascular.

Con respecto al tratamiento, existen dos modalidades: el tratamiento tópico, reservado para formas leves o asociado a terapias sistémicas en las formas de mayor gravedad, y el tratamiento sistémico. Dentro de los tratamientos sistémicos convencionales (5) (6), se emplean: metotrexato, retinoides, ciclosporina y psoraleno y luz ultravioleta (PUVA). En los últimos 10 a 15 años se han incorporado agentes biológicos que actúan sobre distintas dianas terapéuticas que contribuyen a la patogénesis de psoriasis, entre ellos: infliximab, adalimumab y etanercept (inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF]- α), y ustekinumab (anticuerpo monoclonal inhibidor de IL-12 y IL-23) (3,6). Los agentes biológicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, aunque se asocian a importantes problemas de seguridad (7) (8) (aumento de la tasa de infecciones, infecciones oportunistas, reactivación de tuberculosis latente, etcétera).

La **artritis psoriásica** es una espondiloartropatía seronegativa (factor reumatoide negativo), con afectación axial, dactilitis y entesitis, que afecta entre 11% y 42% de pacientes con psoriasis cutánea (9).

La artritis psoriásica es una patología crónica, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular. La evolución de la enfermedad afecta a la calidad de vida y contribuye a la discapacidad laboral de los pacientes (10). Algunos trabajos publicados (11) estiman que el impacto de la artritis psoriásica es comparable a la de artritis reumatoide.

En su tratamiento se emplean antiinflamatorios no esteroideos o corticoides intraarticulares, fármacos modificadores de la

enfermedad (FAMEs) convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina [en artritis psoriásica], o ciclosporina), con la incorporación en la última década de agentes biológicos, en especial anti-TNF α , para las formas resistentes o de afectación más grave (6,9). Estos agentes han demostrado una eficacia en la progresión de la enfermedad, pero no se hallan exentos de problemas de seguridad.

APREMILAST (OTEZLA®)

Apremilast, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y actualmente está autorizado (12) en:

- Artritis Psoriásica: «Apremilast, solo o en combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME».
- Psoriasis: «Apremilast está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en los adultos que no han respondido, tienen contraindicado o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo ciclosporina, el metotrexato (MTX) o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA)».

Apremilast es el primer medicamento de su grupo farmacológico aprobado en las dos indicaciones.

La dosis recomendada es de 30mg, vía oral (v.o.), cada 12h. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 10mg/día e ir escalando la dosis hasta alcanzar la dosis recomendada tras una semana de tratamiento.

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, insuficiencia hepática, o en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. El inicio de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) debe realizarse con precaución y de forma escalonada, hasta la dosis recomendada de 30 mg/24 horas. (12)

El uso de apremilast está contraindicado en mujeres embarazadas.

Farmacología (12) (13)

Apremilast, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4). La inhibición de la PDE-4 resulta en un aumento intracelular de los niveles de adenosin-monofostato cíclico (AMPC), modulando la expresión de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF]- α , interleukina [IL]-23, IL-17, entre otras). El AMPC también regula los niveles de ciertas citocinas antiinflamatorias, como la IL-10. Se postula que estos mediadores pro y anti-inflamatorios están involucrados en la patogénesis de la psoriasis y artritis psoriásica.

Tras su administración v.o., la biodisponibilidad de apremilast es de 73% y se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente a las 2,5h (T_{max}). La administración conjunta con alimentos no parece alterar la farmacocinética de apremilast.

Apremilast se metaboliza de forma extensa, a través de rutas metabólicas mediadas por citocromos (CYP), además de otras no mediadas por los mismos. El principal CYP involucrado es el CYP3A4, con una menor contribución de los CYP1A2 y CYP2A6.

Con respecto a su eliminación, apremilast se excreta mayormente en forma de metabolito inactivo en orina (58%) y heces (39%).

Eficacia (12,13)

Artritis Psoriásica

La eficacia de apremilast en artritis psoriásica se basa en 3 ensayos clínicos, pivotaes, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo (PALACE-1 (14), PALACE-2, y PALACE-3; estos dos

últimos estudios aún no han sido publicados), de diseño similar en pacientes adultos con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con FAMEs convencionales o biológicos (12).

Apremilast se ha evaluado tanto en monoterapia como en terapia combinada con FAMEs.

Como criterio de inclusión en los estudios, los pacientes debían presentar ≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas a pesar del tratamiento. Adicionalmente, en el estudio PALACE-3, debían presentar también una lesión psoriásica cutánea de al menos 2cm de diámetro.

La variable principal de eficacia en los 3 estudios fue el porcentaje de pacientes en cada grupo de tratamiento con apremilast (dosis de 20 mg y 30 mg dos veces al día) que alcanzaron mejoría de al menos el 20% en la escala del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*, [ACR 20]) a la semana 16).

Otras variables secundarias de eficacia incluidas fueron: ACR20 (semana 24), ACR50/70 (semanas 16 y 24), mejoría en la escala de actividad de la enfermedad DAS-28-PCR (*“Disease Activity Scale [DAS]28 C-reactive protein [CRP]”*), proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de respuesta de la artritis psoriásica (APsCR), además de variables de calidad de vida: valoración del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*: [HAQ-DI]), valoración del resumen del componente físico y mental de la encuesta de salud SF-36, versión 2 (*“Short Form Health Survey version 2”* [SF-36v2]), y evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue: FACIT-F*]).

Aquellos pacientes que en la semana 16 no hubiesen presentando una mejoría de al menos un 20%, se consideraron no respondedores. En el caso de los pacientes asignados a placebo, los no respondedores se re-aleatorizaron nuevamente (1:1) a apremilast 20 mg/12h o 30 mg/12h. En la semana 24, los pacientes que aún seguían en placebo se cambiaron a apremilast (20 mg o 30 mg), cada 12 horas.

Un total de 1.493 pacientes se aleatorizaron a placebo, apremilast 20 mg o apremilast 30 mg (administrados v.o. cada 12 horas). La media de puntuación PASI (*“Psoriasis Area and Severity Index”*, escala que mide la afectación cutánea) basal fue de 18,5, la media de afectación basal de la superficie corporal (*“body surface area”* [BSA]) de los pacientes era del 22%, con 58,5% de pacientes con una puntuación de PGA (*“Subject’s assessment of pain”*, valoración del dolor por el propio individuo) de 3 y un 33,5% con una puntuación PGA de 4.

En los estudios, un 34,8% de los pacientes recibieron apremilast en monoterapia y un 65,2% recibieron apremilast en combinación con dosis estables de otros FAME, entre los cuales los más frecuentes fueron: MTX 54,5%, sulfasalazina (9%) y leflunomida (7,4%). No se permitía tratamiento concomitante con biológicos (por ejemplo, anti-TNF alfa).

Los principales resultados de eficacia se resumen en la tabla 1.

El tratamiento con apremilast produjo mejorías estadísticamente significativas en los signos y síntomas de la artritis psoriásica, como determinaron los criterios de respuesta ACR20, en comparación con el placebo, en la semana 16. Entre los pacientes que inicialmente fueron aleatorizados al tratamiento con 30 mg de apremilast dos veces al día, las tasas de respuesta ACR20/50/70 se mantuvieron hasta la semana 52.

En los tres estudios, las mejorías en la escala de actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) y la proporción de pacientes que alcanzó

los criterios PsARC (Psoriatic Arthritis response criteria) modificados fueron mayores en el grupo de apremilast, en comparación con placebo en la semana 16 (valor p nominal $p < 0,0004$, valor $p \leq 0,0017$, respectivamente). Estas mejorías se mantenían en la semana 24. Entre los pacientes que seguían con el apremilast al que fueron aleatorizados al comienzo del estudio, la puntuación DAS28-PCR y la respuesta PsARC se mantuvieron hasta la semana 52.

Tabla 1: Resumen de resultados de eficacia en Artritis psoriásica (12)

		ACR 20 Sem. 16	ACR 50 Sem. 16	ACR 70 Sem. 16
PALACE 1	Placebo \pm FAME (N=168)	19,0%	6,0%	1,2%
	Apremilast 30 mg/12h \pm FAMEs (N=168)	38,1%**	16,1%*	4,2%
PALACE 2	Placebo \pm FAMEs (N=159)	18,9%	5%	0,6%
	Apremilast 30 mg/12h \pm FAMEs (N=162)	32,1%*	10,5%	1,2%
PALACE 3	Placebo \pm FAMEs (N=169)	18,3%	8,3%	2,4%
	Apremilast 30 mg/12h \pm FAMEs (N=167)	40,7%**	15%	3,6%
Análisis agrupado	Placebo \pm FAMEs (N=496)	18,8%	6,5%	1,4%
	Apremilast 30 mg/12h \pm FAMEs (N=497)	37,0%**	13,9%**	3,0%

* $p \leq 0,01$, apremilast frente a placebo. ** $p \leq 0,001$, apremilast frente a placebo. ^a Número de pacientes aleatorizados y tratados.

Con respecto a la puntuación HAQ-DI, los pacientes inicialmente asignados a 30mg/12h experimentaron un cambio desde la basal a la semana 52 de tratamiento de -0,333, según una análisis agrupado de los 3 ensayos pivotaes (12,13).

Los resultados del resto de variables secundarias en los 3 estudios pivotaes fueron consistentes.

Psoriasis en placa

La eficacia de apremilast en psoriasis en placa se basa en 2 ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo (estudios ESTEEM-1 y ESTEEM-2). En estos estudios se utilizó apremilast en monoterapia. En la actualidad existe un ensayo fase III en marcha (13) en el que se compara apremilast con etanercept y placebo, pero los resultados aún no están disponibles.

La variable principal en ambos estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis 75 (PASI-75, *“Psoriasis Area and Severity Index”*) en la semana 16, siendo la variable secundaria principal la proporción de pacientes con una puntuación en la valoración global del médico (sPGA, *“static Physician Global Assessment”*) de 0 (aclaramiento) o 1 (leve), con al menos una reducción de dos puntos desde el inicio hasta la semana 16.

El diseño de los dos estudios es similar hasta la semana 32. Ambos constan de 3 fases diferenciadas, las dos primeras comunes: una fase inicial (16 semanas) controlada con placebo, en la que los pacientes eran aleatorizados (2:1) a 30 mg de apremilast dos veces al día o a placebo y una fase de mantenimiento (semana 16 hasta la 32), en la que todos los pacientes recibieron 30 mg de apremilast dos veces al día (fase de mantenimiento). La tercera fase, o fase de retirada del tratamiento aleatorizado (semanas 32-52), es diferente en ambos estudios.

En el estudio ESTEEM-1, los pacientes (originalmente aleatorizados a apremilast) que lograron una disminución de al menos el 75 % en la puntuación del PASI (PASI-75), fueron reasignados aleatoriamente en la semana 32 a placebo o a 30 mg de apremilast dos veces al día. Aquellos pacientes reasignados a placebo (semana 32) y que perdieron la respuesta PASI-75, volvieron a recibir tratamiento activo (hasta la semana 52).

En el estudio ESTEEM-2, fueron los pacientes (originalmente aleatorizados a apremilast) con una disminución del 50 % en la puntuación (PASI-50) los que se reasignaron aleatoriamente a placebo o a 30 mg de apremilast dos veces al día. Aquellos pacientes que perdieron el 50 % de la mejoría en el PASI alcanzada en la semana 32, volvieron a recibir tratamiento con 30 mg de apremilast dos veces al día.

En ambos estudios, los pacientes que no alcanzaron la respuesta designada en el PASI en la semana 32, o que fueron inicialmente aleatorizados a placebo, siguieron con apremilast hasta la semana 52.

Se incluyeron un total de 1257 pacientes con psoriasis moderada o grave, una afectación basal de la superficie corporal (BSA) de $\geq 10\%$, una puntuación PASI ≥ 12 , un sPGA ≥ 3 (moderado o grave), que eran candidatos a fototerapia o terapia sistémica.

La puntuación PASI media fue de 19,07 (mediana 16,80); un 70% de pacientes presentaban una puntuación sPGA basal de 3 (moderado) y 29,8% una puntuación sPGA basal de 4 (grave); la afectación de BSA basal fue 25,19% (mediana 21%). El 30% de pacientes habían recibido previamente fototerapia y el 54% había recibido terapia sistémica convencional o biológica. El 18% de pacientes tenía además historia previa de artritis psoriásica.

Los principales resultados de eficacia en psoriasis se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Resumen de resultados de eficacia en psoriasis en placa (12)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg/12h APR*	Placebo	30 mg/12h APR*
Número	282	562	137	274
PASI ^f 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA ^d de aclaramiento o mínimo, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Porcentaje de cambio en BSA ^c , media \pm DE	-6,9 \pm 38,9	-47,8 \pm 38,4	-6,1 \pm 47,5	-48,4 \pm 40,7
Cambio en prurito EVA ^f (mm), media \pm DE	-7,3 \pm 27,08	-31,5 \pm 32,4	-12,2 \pm 30,94	-33,5 \pm 35,46
Cambio en DLQI ^g , media \pm DE	-2,1 \pm 5,69	- 6,6 \pm 6,66	-2,8 \pm 7,22	-6,7 \pm 6,95
Cambio en SF-36 MCS ^h , media \pm DE	-1,02 \pm 9,161	2,39 \pm 9,504	0,00 \pm 10,498	2,58 \pm 10,129

* p < 0,0001 para apremilast vs placebo, excepto en ESTEEM 2 PASI 90 y Cambio en SF-36 MCS, donde p=0,0042 y p=0,0078, respectivamente. ^f FAS (Full Analysis Set) = Conjunto de análisis completo. ^g LOCF (Last Observation Carried Forward) = Última observación disponible. ^c PASI = Índice de gravedad y área de la psoriasis. ^d sPGA = Evaluación global estática del médico. ^e BSC = Área de superficie corporal. ^f EVA = Escala visual analógica; 0 = nada, 100 = mucho. ^g DLQI (Dermatology Life Quality Index) = Índice de calidad de vida en dermatología; 0 = no impacto, 30 = máximo impacto. ^h SF-36 MCS = Cuestionario de salud abreviado de 36 ítems para el estudio de los resultados médicos, resumen del componente mental.

El tratamiento con apremilast produjo una mejoría significativa de la psoriasis en placas de moderada a grave con respecto a placebo, como demostró la proporción de pacientes con respuesta PASI-75 en la semana 16. La mejoría clínica determinada por las respuestas en sPGA, PASI-50 y PASI-90 se demostró también en la semana 16. Además, se demostró el beneficio del tratamiento con apremilast en el resto de variables (prurito, enfermedad ungueal, afectación del cuero cabelludo y medidas de calidad de vida).

Seguridad (12,13)

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el desarrollo clínico de apremilast fueron de intensidad leve a moderada, mientras 6,8% (dosis 20mg/12h) y 8,1% (dosis 30mg/12h) de pacientes notificaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Otras reacciones adversas notificadas

incluyeron infecciones del aparato respiratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%) y cefalea tensional (7,2%).

Con respecto a las reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento durante las primeras 16 semanas de tratamiento fueron diarrea (1,7%) y náuseas (1,5%). La incidencia global de reacciones adversas graves fue baja y no se identificó afectación órgano-específica.

Reacciones adversas de interés (2)

En el desarrollo clínico, un total de 4089 pacientes recibieron al menos una dosis de apremilast, incluyendo aquellos aleatorizados inicialmente a apremilast y los que fueron inicialmente asignados a placebo, y posteriormente se les asignó a tratamiento activo con apremilast. La mayoría de los pacientes eran varones (54,3%), de raza blanca (93,5%), con una mediana de edad de 49 años (rango entre 18 y 85 años). La mediana de peso fue de 85Kg, con una mediana de índice de masa corporal (IMC) de 29,30 kg/m².

Eventos cardiovasculares

Con respecto a eventos cardiovasculares mayores (infarto, ictus no letal, muerte de origen cardiovascular o muerte súbita) notificados en los estudios, los resultados agrupados indicaron que el porcentaje de pacientes que notificaron alguno de estos eventos fue similar para ambas dosis de apremilast (0,3%) y ligeramente superior al grupo placebo (0,1%), sin observarse un efecto dosis-dependiente.

La mayoría de los pacientes con eventos cardiovasculares mayores (MACE) tenían 2 ó más factores de riesgo y comorbilidades.

Infecciones

La incidencia de infecciones oportunistas sistémicas fue baja (0,1% en los grupos de placebo y apremilast 20 mg/12 horas, <0,1% en el grupo apremilast 30 mg/12 horas). La incidencia de infecciones no oportunistas no sistémicas fue similar (0%, 0,1% y 0,1%, para placebo, apremilast 20 mg/12 horas y apremilast 30 mg/12 horas, respectivamente).

Con respecto a las infecciones graves, las infecciones no oportunistas sistémicas se notificaron en 0,3% del grupo placebo, 0,5% del grupo apremilast 20 mg/12 horas y 0,8% del grupo apremilast 30 mg/12 horas.

Tuberculosis

No se notificó ningún caso de reactivación de tuberculosis latente en los estudios clínicos que condujeron a la autorización de apremilast en las dos indicaciones actuales.

Eventos psiquiátricos

En los estudios pivotaes fase III; 1,2% de los pacientes tratados con apremilast (ambas dosis) refirió depresión (placebo 0,5%). Ninguno de ellos fue de intensidad grave ni motivó la retirada del estudio.

Vasculitis

Se notificaron 3 casos de vasculitis: un paciente con artritis (0,1%) en el grupo de placebo y 2 pacientes (0,1%) en el de apremilast 30 mg/12 horas (en un paciente con psoriasis y otro paciente con artritis psoriásica).

Hipersensibilidad

Se notificaron en un total de 19 pacientes, 17 tratados con apremilast, 1 tratado con placebo y un paciente adicional que sufrió dos reacciones de hipersensibilidad (una durante el periodo placebo y otra durante el tratamiento con apremilast). En 16 de los pacientes tratados con apremilast, que experimentaron una reacción de hipersensibilidad, se identificó una etiología alternativa.

Gastrointestinales

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y diarrea, la mayoría de intensidad leve-moderada. La mayoría de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas ocurrieron durante las primeras 2 semanas de tratamiento y fueron de gravedad leve-moderada, con un 0,3% de intensidad grave. Se pudo observar una relación dosis-efecto con respecto a la incidencia de estas reacciones adversas y también para las reacciones adversas que produjeron suspensión del tratamiento (<2% produjeron la suspensión del tratamiento).

Cefalea y cefalea tensional

La mayoría de las reacciones adversas de cefalea y cefalea tensional aparecieron en las primeras 2 semanas de tratamiento y se resolvieron dentro de las 4 primeras semanas de tratamiento. La mayoría de ellas fueron de intensidad leve-moderada.

Cambios en el peso corporal

El descenso medio de peso observado en pacientes tratados con apremilast hasta 52 semanas fue de aproximadamente 2 kg, con 14,3% de pacientes que experimentaron una pérdida entre 5-15% del peso corporal y 5,7% con una pérdida mayor del 10%.

El cambio medio en los pacientes tratados con placebo desde el inicio del tratamiento hasta la semana 16 fue +0,11 kg. En los pacientes tratados con apremilast 20 mg la reducción media del peso fue -0,88 kg, mientras que en los tratados con la dosis de 30mg fue de -1,24 kg. (13)

La pérdida de peso fue motivo de suspensión del tratamiento en 0,1% de pacientes.

Tumores

Se notificaron un total de 43 neoplasias en los estudios: 6 casos en tratados con placebo (4 tumores de piel (no melanoma) y 2 tumores sólidos), 11 casos en los tratados con apremilast 20mg (1 neoplasia hematológica, 5 tumores de piel (no melanoma) y 5 tumores sólidos) y 26 casos en los tratados con apremilast 30mg (18 tumores de piel (no melanoma) y 8 tumores sólidos). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo predisponentes, como historia familiar, antecedentes de neoplasia previa o exposición a agentes que aumentan el riesgo de aparición de tumores. Asimismo, la mayoría de los casos se notificaron en los primeros seis meses de tratamiento con la medicación del estudio.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad en los pacientes de edad avanzada, en comparación con los menores de 65 años.

Con respecto a la seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve, el perfil de seguridad observado es comparable al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad (y eficacia) de apremilast no se ha establecido en pacientes menores de 18 años.

En los estudios clínicos de psoriasis o artritis psoriásica, no se evaluó la seguridad de pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ni en pacientes con insuficiencia hepática (12).

DISCUSIÓN

Apremilast es el primer inhibidor de la PDE4 autorizado en dos indicaciones: el tratamiento de la psoriasis en placa crónica y de la artritis psoriásica.

La eficacia de apremilast se ha evaluado en varios estudios fase III, controlados con placebo. Dichos estudios se llevaron a cabo en pacientes con psoriasis y afectación moderada-grave (70% sPGA basal de 3, aproximadamente 30% con sPGA basal de 4), y en

pacientes con artritis psoriásica y afectación moderada-grave (925 con un sPGA basal ≥ 3). La mayoría de los pacientes con psoriasis habían sido tratados previamente (30% había recibido fototerapia, 54% terapia sistémica convencional o biológica) y aproximadamente la mitad de los pacientes con AP había recibido terapia sistémica previa.

En los dos estudios pivotaes realizados en psoriasis, entre el 28,8%-33,1% de pacientes tratados con apremilast alcanzaron un PASI75 a la semana 16 de tratamiento, en comparación con 5,3%-5,8% de los tratados con placebo.

En los tres ensayos pivotaes realizados en artritis psoriásica, entre el 32,1%-40,7% de pacientes tratados con apremilast alcanzaron un ACR20 a la semana 16 de tratamiento, en comparación con 18,3%-19,0% de los tratados con placebo. No se dispone de datos que valoren mejora o retraso en la progresión de la enfermedad.

La elección del tratamiento en pacientes con psoriasis en placa crónica con afectación moderada a grave (candidatos a tratamiento sistémico según las guías de práctica clínica) y/o artritis psoriásica debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso/momento evolutivo de la enfermedad. Entre los aspectos clínicos a considerar se incluye, de forma determinante, la eficacia de las alternativas disponibles, así como su perfil de seguridad y diferencias en las pautas y vías de administración.

La falta de datos comparativos directos entre apremilast y otros tratamientos activos (sistémicos convencionales o biológicos) supone una limitación para poder caracterizar la eficacia relativa de apremilast frente a las alternativas existentes en la actualidad.

Teniendo en cuenta las limitaciones inherentes de las comparaciones indirectas no ajustadas, la eficacia de apremilast parece ser más modesta que la de los agentes biológicos actualmente autorizados (15-18). Por lo tanto, apremilast no parece ser una alternativa adecuada en aquellos casos en los que, atendiendo a la gravedad de la enfermedad o su impacto en el paciente, el uso de un fármaco biológico pudiera ser la mejor opción terapéutica, ya que en ese escenario se dispondría de medicamentos biológicos de elevada eficacia y rapidez de acción.

Con respecto a la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado es similar al de otros inhibidores de la PDE4 (19), con trastornos GI como reacción adversa más frecuente, sin observarse hasta la fecha un perfil excesivamente inmunosupresor.

Por lo general, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la suspensión del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Apremilast es el primer inhibidor de la PDE4 autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica y/o artritis psoriásica.

En base al modesto perfil de eficacia observado hasta la fecha, apremilast constituye una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras el análisis coste/eficacia, no se han identificado aspectos que puedan modificar el posicionamiento de apremilast.



REFERENCIAS

1. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001 Jun; 26(4):314-20.
2. Lebwhol M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium 2003. J Am Acad Dermatol 2003; 49:S118-24.
3. Menter M. A, Griffiths C. Psoriasis: The Future. Dermatol Clin 2015; 33: 161–166.
4. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin. 1996 Jul; 14(3):485-96.
5. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2008; 58:826-50.
6. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2011; 65:137-74.
7. Desai, S. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2006; 20(4): 757-790.
8. Keane J et al. Tuberculosis associated with infliximab, A tumor necrosis factor a –neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345:1098-104.
9. Tintle SJ., Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. Dermatol Clin 33 (2015) 127–148.
10. Mease P.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. J Am Acad Dermatol 2006;54:685-704.
11. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2001 Aug;28(8):1842-6.
12. Ficha técnica de Apremilast. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf. Acceso: 16/02/15.
13. EPAR de Apremilast. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf. Acceso: 16/02/15.
14. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. 2014, Ann Rheum Dis, págs. 1020-1026.
15. Ficha técnica Cosentyx. Disponible en: www.aemps.es/cima.
16. Ficha técnica de Stelara® (ustekinumab). Disponible en: www.aemps.es/cima.
17. Ficha técnica de Enbrel® (etanercept). Disponible en: www.aemps.es/cima.
18. Ficha técnica de Remicade® (Infliximab). Disponible en: www.aemps.es/cima.
19. Spina D. PDE4 inhibitors: current status. British Journal of Pharmacology (2008) 155, 308–315.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut.

Arantxa Sancho López

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Academia Española de Dermatología y Venereología y la Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.