

Apremilast

Per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han presentat intolerància a un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia

Consell assessor de la medicació hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

12 de juny del 2018

Actualització de preus i biosimilars disponibles: 1 de gener de 2019



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

Autoria

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Joan Miquel Nolla.
- Experts clínics externs: Dra. Dèlia Reina (Servei de reumatologia de l'Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi), Dra. Rosa Morlà (Servei de reumatologia de la Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla. Tarragona) i Dr. Jaume Notario (Servei de dermatologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Núria Fonts.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Apremilast per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han presentat intolerància a un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	8
3.1. Mecanisme d'acció	8
3.2. Indicacions i data d'autorització	8
3.3. Posologia i forma d'administració	9
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques	10
4. Evidència disponible	10
5. Avaluació de l'eficàcia	11
5.1. Assaigs clínics	11
6. Avaluació de la seguretat	18
6.1. Esdeveniments adversos	18
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	20
6.3. Pla de gestió de riscos	21
7. Validesa interna i aplicabilitat	21
8. Àrea econòmica	23
8.1. Cost del tractament / Cost incremental	23
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats	24
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	25
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions	25
Informe de posicionament terapèutic (IPT)	26
Avaluacions per altres organismes	27
Annex 2. Instruments de mesura	28
Annex 3. Informació sobre els comparadors	29
Bibliografia	32

1. Punts clau

- L'artritis psoriàsica (APs) és una malaltia inflamatòria crònica del sistema musculoesquelètic associada a la psoriasi. És una malaltia heterogènia amb una àmplia varietat de manifestacions clíniques: artritis perifèrica, afectació axial, entesitis, dactilitis i afectació cutània i unguial. També pot presentar altres afectacions extraarticulals com la malaltia inflamatòria intestinal i manifestacions oculars com la uveïtis.
- Apremilast és un nou fàrmac per via oral amb un mecanisme d'acció novedós (inhibició de l'enzim fosfodiesterasa 4) per al tractament de pacients amb APs activa que han presentat una resposta inadequada o intolerància a fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM). En aquesta línia de tractament es disposa també de fàrmacs biològics, tots ells d'administració subcutània o endovenosa.
- L'evidència del fàrmac en aquesta indicació prové dels estudis fase III PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 i ACTIVE. Apremilast ha demostrat millorar els signes i símptomes de la malaltia articular perifèrica, mesurada amb la resposta ACR20 a la setmana 16 (37% apremilast vs 19% placebo; RAR 18,3% [13% a 24%], en l'anàlisi integrada dels estudis PALACE). L'inici de l'efecte s'ha observat a partir de la segona setmana i es manté a l'any de tractament.
- Apremilast també ha demostrat millores significatives en la dactilitis, l'entesitis, les manifestacions cutànies, la capacitat funcional i la qualitat de vida dels pacients. L'evidència del fàrmac en l'afectació axial és escassa.
- L'EMA considera que l'eficàcia demostrada d'apremilast és modesta.
- No es disposa d'evidència de l'eficàcia del fàrmac en la inhibició de la progressió del dany estructural, que és un dels objectius principals del tractament de l'APs. Es desconeix si apremilast és capaç de disminuir la progressió radiològica de la malaltia
- No es disposa d'assajos head to head d'apremilast i fàrmacs biològics que permeti caracteritzar la seva eficàcia respecte a les alternatives actualment disponibles. No obstant això, amb l'evidència actual i essent conscients de les limitacions de no disposar de comparacions directes, l'eficàcia demostrada d'apremilast sembla ser més modesta que els fàrmacs biològics.
- Respecte el perfil de seguretat, els EA més freqüents són la diarrea i nàusees, que apareixen en les 2 setmanes de tractament i es resolen normalment en 4 setmanes. La majoria d'esdeveniments adversos són d'intensitat lleu o moderada. Cal tenir precaució en pacients amb història prèvia o actual de trastorns psiquiàtrics.
- Actualment, les dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini d'apremilast per al tractament de l'APs són limitades.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'artritis psoriàsica (APs) és una malaltia inflamatòria crònica del sistema musculoesquelètic, generalment seronegativa (absència de factor reumatoide en més del 85% dels casos), associada a la psoriasi¹.

L'APs pertany en el grup de malalties reumàtiques denominades espondiloartritis (o espondiloartropaties) i té una àmplia varietat de manifestacions clíniques. Es pot manifestar amb artritis perifèrica (pràcticament a tots els pacients), afectació axial, entesitis (inflamació a la zona d'inserció de tendons, fàscies i lligaments), dactilitis i afectació cutània i unguial. També pot presentar altres afectacions extraarticulars com la malaltia inflamatòria intestinal i manifestacions oculars com la uveïtis.

Habitualment l'afectació articular apareix després de l'aparició de les lesions cutànies. No obstant això, l'artritis precedeix la psoriasi en aproximadament 13-17 % dels pacients. En general, la gravetat de la malaltia cutània i l'artritis no es correlacionen.²

Tot i que la seva etiologia no és del tot coneguda, se sap que hi intervenen factors genètics (fins a un 30 o 40 % dels pacients tenen familiars amb psoriasi o artritis), immunològics i ambientals (infeccions, traumatismes, estrès físic i emocional, entre altres).³

El diagnòstic és essencialment clínic. Actualment, es recomana seguir el criteri clínic del reumatòleg o utilitzar els criteris CASPAR per al diagnòstic si l'afectació és predominantment perifèrica i els criteris del grup GRAPPA per al diagnòstic de l'afectació axial⁴ (veure els criteris especificats a l'annex 2).

L'APs afecta per igual a ambdós sexes. Pot aparèixer a qualsevol edat, essent més comú en adults d'entre 30 i 50 anys.⁵ S'estima que l'APs afecta al voltant d'un 30% dels pacients amb psoriasi. Entre la població general, les estimacions sobre incidència i prevalença mostren variacions importants entre països degut a diferents criteris diagnòstics i de classificació i a diferències geogràfiques reals. Globalment, s'estima una prevalença de 0,3-1%⁶ i una incidència anual de 3,6 casos per 100.000 persones/any.³

Es tracta d'una malaltia d'evolució progressiva, que es caracteritza per la presència d'inflamació, destrucció articular i deformitat. Els pacients amb APs presenten típicament dolor i inflamació a les articulacions afectades, que s'accentua amb la immobilitat i millora amb l'exercici. La rigidesa matutina de més de 30 minuts ocorre en la meitat dels malalts. El seu curs és variable i impredecible, amb recaigudes i remissions que solen persistir al llarg de tota la vida. Es presenta des de la forma monoarticular lleu, amb bon pronòstic, fins a la forma poliarticular erosiva i destructiva, amb una gravetat comparable a la de l'artritis reumatoide (AR).

Hi ha varis patrons o formes de presentació. A mesura que la malaltia progressa, en dos terços dels casos el quadre clínic pot variar. Els diferents patrons són: artritis oligoarticular asimètrica (30-50%, que afecta a poques articulacions de les extremitats), artritis simètrica ($\leq 40\%$, molt similar a l'AR), artritis perifèrica o interfalàngica distal ($\leq 10\%$), espondiloartropatia o de predomini axial (5-20%) i artritis mutilant, la forma més agressiva i destructiva (2%).¹

Tot i que és difícil predir quins pacients poden progressar a una APs discapacitant, sembla que la forma poliarticular (≥ 5 articulacions afectades), dany radiogràfic (destrucció de les articulacions) sobretot si va associat a inflamació, reactants de fase aguda (RFA) elevats i presència de manifestacions extraarticulars (en especial la dactilitis) són factors de pitjor pronòstic.⁷

A causa de la presentació heterogènia de l'APs, per a la monitorització de la malaltia cal una àmplia varietat de mesures que permetin avaluar objectivament els diferents dominis de la malaltia i determinar l'activitat, la funció i el dany estructural de l'APs en cada pacient concret. Es recomana avaluar els següents paràmetres; nivell de dolor, valoració global del pacient i del metge, fatiga, recompte articular, avaluació de la funció física, afectació axial, afectació cutània, entesitis, dactilitis, proves d'imatge, reactants de fase aguda (RFA), així com l'avaluació de les altres manifestacions extraarticulars, si s'escau.

Els pacients amb APs tenen un risc més elevat de presentar certes comorbiditats com són les malalties cardiovasculars, diabetis, obesitat, síndrome metabòlica, osteoporosi, fetge gras no alcohòlic i depressió.⁸

L'APs és una malaltia amb importants implicacions en la qualitat de vida del pacient, tant per l'afectació osteoarticular i dermatològica com per l'afectació extraarticular i per les comorbiditats associades. Les malalties reumàtiques en el seu conjunt suposen la primera causa de discapacitat física (d'origen no mental) en el món occidental.³

2.2. Tractament de la malaltia

Tenint en compte que l'APs té una presentació clínica molt heterogènia i amb comorbiditats associades, en la majoria d'ocasions es requereix un maneig multidisciplinar del pacient.⁹

L'objectiu del tractament és el control de la inflamació i la preservació de la capacitat funcional, aconseguint la remissió clínica o l'activitat mínima/baixa¹ de la malaltia segons els diferents índexs validats i la millora de la qualitat de vida dels pacients.⁹ Per a millorar el pronòstic dels pacients, és imprescindible realitzar un diagnòstic i iniciar tractament el més aviat possible.

El maneig òptim dels pacients amb APs requereix un conjunt d'intervencions adreçades a tractar les diferents formes d'expressió o dominis de la malaltia: artritis perifèrica, artritis axial, entesitis, dactilitis i l'afectació cutània i unguial. És habitual l'afectació de més d'un domini en un mateix pacient.¹⁰ El tractament de l'APs ha d'incloure mesures no farmacològiques i farmacològiques. Les estratègies no farmacològiques inclou, entre d'altres, l'educació al pacient (cessació de l'hàbit tabàquic), exercici físic i fisioteràpia.

¹ Activitat mínima de la malaltia: s'han de complir ≥ 5 dels 7 criteris: ≤ 1 articulacions inflamades; ≤ 1 articulacions doloroses; *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) ≤ 1 o *Body Surface Area* (BSA) $\leq 3\%$; valoració del dolor per part del pacient (EVA 0-100) ≤ 15 ; valoració de l'activitat per part del pacient (EVA 0-100) ≤ 20 , *global assessment of disease activity* (HAQ) $\leq 0,5$; ≤ 1 entesitis doloroses [Coates et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69:48-53].

Per a la instauració d'un tractament farmacològic és important tenir en compte el tipus de manifestació predominant (perifèrica, axial, mixta), la gravetat de la malaltia (grau d'activitat, extensió i impacte en la qualitat de vida del pacient), així com les comorbiditats associades.^{11,12}

L'afectació predominantment perifèrica és la més freqüent. Els AINEs són el tractament d'elecció en cas d'una APs amb afectació articular, dactilitis i entesitis lleu. L'administració intraarticular amb corticoides també pot ser útil en cas d'afectació oligoarticular, entesitis o dactilitis. En els pacients amb APs amb artritis perifèrica, sobretot en pacients amb factors de mal pronòstic, a més d'AINEs, es recomana l'ús precoç de fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia sistèmics convencionals (FAMMsc): metotrexat (MTX), sulfasalazina (SSZ) o leflunomida (LEF). El FAMMsc d'elecció és el MTX, sobretot si hi ha afectació cutània associada important.⁹ Si no s'aconsegueix una resposta adequada, les alternatives de tractament són la teràpia biològica o apremilast. En cas d'entesitis i/o dactilitis, els FAMMsc no han demostrat ser eficaços.

En els pacients amb APs amb afectació predominantment axial, les recomanacions són les mateixes que per als pacients amb espondilitis anquilosant (EA). S'inicia el tractament amb AINEs i, en cas que l'APs segueixi activa, s'afegeix un fàrmac biològic. Els FAMMsc no han demostrat ser eficaços en l'afectació axial.

La primera línia de tractament de les manifestacions psoriàsiques són els agents tòpics, sobretot en els casos lleus. El tractament sistèmic es reserva per a la psoriasi moderada a greu. El seu maneig requereix fototeràpia o FAMMsc. Els fàrmacs biològics es reserven en cas de no resposta a aquests tractaments tot i que en certes situacions clíniques (psoriasi limitant amb greu afectació de la qualitat de vida del pacient), es pot considerar com a primera línia de tractament sistèmic. En pacients amb APs amb psoriasi de moderada a greu, és molt important el maneig coordinat del reumatòleg amb el dermatòleg.⁹

Actualment, en el nostre àmbit, es disposa de 8 fàrmacs biològics per al tractament de l'APs: 5 fàrmacs inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa (TNF α) (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliximab), un inhibidor de l'interleucina (IL)12/23 (ustekinumab) i dos inhibidors de l'IL 17A (secukinumab i ixekizumab), que estan indicats, sols o en combinació amb MTX, en pacients adults quan la resposta als FAMMsc ha estat inadequada. Tots ells són d'administració subcutània (sc), excepte infliximab que és d'administració intravenosa (iv).

Abatacept, una proteïna de fusió que modula l'activació de les cèl·lules T, ha estat aprovat recentment per l'EMA (juny 2017) per al tractament de l'APs. No obstant això, el laboratori titular ha decidit no sol·licitar preu i finançament per a aquesta indicació a Espanya, motiu pel qual no s'inclou aquest fàrmac biològic en aquesta avaluació.

Des de 2016, està disponible a Espanya un fàrmac modificador de la malaltia amb diana específica (FAMMe), apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, aprovat en la mateixa indicació que els fàrmacs biològics. Apremilast presenta dades d'eficàcia més modestes que les obtingudes amb les teràpies biològiques.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del medicament

Apremilast (Otezla®)	
Laboratori	Celgene Europe Ltd.
Presentacions	Otezla® 10/20/30 mg comprimits recoberts amb pel·lícula Otezla® 30 mg comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat
Codi ATC	L04AA32/ immunosupressors. Immunosupressors selectius.
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de comercialització/ finançament de la indicació	Gener de 2016
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (<https://goo.gl/XcRNEM>) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Apremilast és una molècula petita que inhibeix la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Actua dins de la cèl·lula modulant una xarxa de mediadors proinflamatoris i antiinflamatoris. PDE4 és una fosfodiesterasa (PDE) específica de l'adenosin monofosfat cíclic (AMPc) i la PDE dominant en les cèl·lules inflamatòries. La inhibició de PDE4 augmenta els nivells intracel·lulars d'AMPc, que a la vegada disminueix la resposta inflamatòria mitjançant modulació de l'expressió de TNF- α , IL-23, IL-17 i altres citocines inflamatòries. L'AMPc modula també els nivells de citocines antiinflamatòries com l'IL-10. Aquests mediadors proinflamatoris i antiinflamatoris estan implicats en l'artritis psoriàsica i en la psoriasis.

En els assajos clínics en pacients amb artritis psoriàsica, apremilast va modular de manera significativa, tot i que sense inhibir del tot, els nivells de proteïnes plasmàtiques d'IL-1 α , IL-6, IL-8, MIP-1 β , MMP-3 y TNF- α . Després de 40 setmanes de tractament, es va observar una disminució dels nivells de proteïnes plasmàtiques d'IL-17 i IL-23 i un augment d'IL-10.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (15/01/2015; 02/02/2015):

En monoteràpia o en combinació amb fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM), per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han presentat intolerància al tractament previ amb un FAMM.

Apremilast també està indicat per al tractament de la psoriasis en plaques crònica de moderada a greu en pacients adults que no responen, tenen contraindicat o no toleren un altre tractament sistèmic, inclòs ciclosporina, metotrexat o psoralèn i llum ultravioleta A (PUVA).

FDA (21/06/2014):

Tractament de pacients adults amb artritis psoriàsica activa.

També està indicat per al tractament de pacients amb psoriasis en plaques de moderada a greu candidats a fototeràpia o teràpia sistèmica.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada és de 30 mg cada 12 hores aproximadament per via oral. És necessari un programa inicial d'escalat de dosi (veure la taula següent).

Taula 2: Programa d'escalat de dosi.

Dia 1	Dia 2		Dia 3		Dia 4		Dia 5		Dia 6 i següents	
matí	matí	vespre	matí	vespre	matí	vespre	matí	vespre	matí	vespre
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

En els assajos pivot es va observar l'eficàcia màxima a les primeres 24 setmanes de tractament. Si un pacient no mostra indicis de benefici terapèutic després de 24 setmanes, s'ha de reconsiderar el tractament. S'ha d'avaluar la resposta del pacient al tractament de forma periòdica. No es disposa d'experiència clínica més enllà de les 52 setmanes.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials.

Pacients d'edat avançada	No es requereix ajust de dosi en aquests pacients.
Pediatria	No es disposa de dades de seguretat i eficàcia en nens de 0 a 17 anys.
Insuficiència renal	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada (Clcr>30 ml/min). En pacients amb insuficiència renal greu (Clcr<30 ml/min), la dosi d'apremilast s'ha de reduir a 30 mg/dia. Per a l'escalat de dosi en aquest grup, es recomana prendre únicament les dosis d'apremilast del matí i saltar-se les dosis de la nit (veure taula 2).
Insuficiència hepàtica	No es necessari l'ajust de la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica.
Embaràs i lactància	Apremilast està contraindicat durant l'embaràs. S'ha de descartar l'embaràs abans d'iniciar el tractament. Les dones amb capacitat de gestació han d'utilitzar un mètode anticonceptiu efectiu per a prevenir l'embaràs durant el tractament. Es desconeix si apremilast, o els seus metabòlits, s'excreten a la llet materna humana. No pot descartar-se un risc per al lactant; per tant, apremilast no s'ha d'utilitzar durant la lactància.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Dades farmacocinètiques.

Absorció	Biodisponibilitat oral absoluta del 73% aproximadament. L'administració amb aliments no altera la biodisponibilitat. Concentracions plasmàtiques màximes a les 2,5 hores de mediana.
Distribució	La unió a proteïnes plasmàtiques humanes és aproximadament del 68%. El volum de distribució aparent mitjà és de 87 litres, el que indica distribució extravascular.
Metabolisme	Hepàtic. Es metabolitza extensament per les vies mediades pel citocrom (CYP) i no mediades pel CYP, incloses les vies d'oxidació, hidròlisi i conjugació, el que suggereix que no és probable que la inhibició d'una única via d'aclariment causi una interacció medicamentosa destacable. El metabolisme oxidatiu d'apremilast està mediat principalment pel CYP3A4, amb alguna contribució menor de CYP1A2 o CYP2A6. També és un substrat i un inhibidor dèbil de la glicoproteïna P (P-gp), però no s'esperen interaccions medicamentoses clínicament rellevants mediades per la P-gp. Té escàs o cap efecte inhibidor en el transportador d'anions orgànics (OAT) o en la proteïna resistent al càncer de mama (BCRP) i no és substrat d'aquests transportadors. Apremilast és el principal component circulant després de l'administració oral.
Eliminació	- Urinària 58% (3% inalterat). - Femta 39% (7% inalterat). L'aclarament plasmàtic mitjà d'apremilast és d'uns 10 litres/hora en subjectes sans. Semivida d'eliminació terminal d'unes 9 hores.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat d'apremilast en el tractament de l'APs en la indicació aprovada prové dels següents estudis pivot fase III:

- Estudi PALACE 1/ PSA-002 (NCT01172938) 13,14
- Estudi PALACE 2/ PSA-003 (NCT01212757) 14,15
- Estudi PALACE 3/ PSA-004 (NCT01212770) 14,16,17

Els 3 estudis tenen una durada de 5 anys. Es disposa de les dades d'eficàcia a la setmana 52.

També es disposa del següent estudi fase IIIb:

- Estudi ACTIVE (NCT01925768) 18, de 113 setmanes de durada. Es disposa de les dades d'eficàcia de la setmana 52 de tractament.

Adicionalment, a l'EPAR també s'ha identificat un altre estudi fase III, l'estudi PALACE 4 (NCT01307423), que no es té en compte en aquest informe d'avaluació ja que és un estudi realitzat en pacients naïf a FAMMsc, indicació no aprovada en fitxa tècnica.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 4. Característiques dels estudis pivot.

Estudis PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3	
Disseny	<p>Fase 3, multicèntrics, aleatoritzats, doble cegament, controlats amb placebo.</p> <p>Consten de 3 fases de tractament:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase 1: de 24 setmanes, aleatoritzada, doble cegament, de grups paral·lels i controlada amb placebo (S0-24). • Fase 2: aleatoritzada, doble cegament, de tractament actiu d'almenys 28 setmanes (S24-52). • Fase 3: oberta, fase de seguretat a llarg termini de fins a 4 anys de durada (S52-5anys). <p><u>Sortida prematura a la S16</u> dels pacients amb < 20% de millora d'articulacions inflamades i doloroses (no responedors). Els pacients del grup placebo eren reatoritzats 1:1 a apremilast 20mg o 30 mg, els pacients dels grups d'apremilast mantenien la mateixa dosi inicial. A la S24, els pacients que continuaven al grup placebo eren reatoritzats 1:1 als grups apremilast 20 mg i 30 mg.</p> <p>Durada total dels estudis: 5 anys</p>
Nombre de pacients	PALACE 1: 504 pacients; PALACE 2: 488 pacients; PALACE 3: 528 pacients
Criteris d'estratificació	<p>Us de FAMMsc al basal (sí/no)</p> <p>BSA basal (<3% i ≥ 3%) (només a PALACE 3)</p>
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic documentat d'APs ≥6 mesos. - Complir els criteris CASPAR per a l'APs en el moment de selecció. - Malaltia activa: ≥ 3 articulacions inflamades i ≥ 3 articulacions doloroses. - Haver tingut una resposta inadequada als FAMMsc i/o fàrmacs biològics.* - Afectació no només axial. - Tenir almenys una lesió psoriàsica de ≥ 2 cm a més de l'APs activa (només PALACE 3). - Estava permès rebre dosis baixes estables de corticoides i AINEs. <p>* La inclusió de pacients que haguessin fracassat a un anti-TNF es van limitar al 10% dels pacients reclutats. Els pacients en tractament amb MTX, LEF i/o SSZ durant almenys 4 mesos i una dosi estable durant almenys 4 setmanes, podien continuar en tractament amb aquests fàrmacs.</p>
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients que han fracassat a > 3 agents per a l'APs (FAMMsc i/o fàrmacs biològics) o > 1 anti-TNF. - Embaràs o lactància - Al·lèrgia al fàrmac d'estudi. - Antigen de superfície de l'hepatitis B i/o anticòs de l'hepatitis C positiu en el cribratge.
Grup intervenció	<ul style="list-style-type: none"> - Apremilast 20 mg/12h* - Apremilast 30 mg/12h* +/- FAMMsc <p>*Titulació de dosi: augments de 10 mg escalonadament, iniciant amb dosi de 10 mg/24h fins a assolir la pauta objectiu, durant un màxim de 4,5 anys.</p>
Grup control	<ul style="list-style-type: none"> -Placebo (dos cops al dia durant 24 setmanes*) +/- FAMMsc
Variable principal i tipus d'anàlisi	Resposta ACR 20 / anàlisi ITT (població principal per a les anàlisis d'eficàcia durant el període controlat amb placebo) i per protocol (utilitzat com a anàlisi d'eficàcia de suport durant el període controlat amb placebo).
Càlcul de mida mostral	Els càlculs de la mida mostral es van basar en els resultats de l'estudi de fase 2 PSA-001. Es va calcular que era necessari una mida mostral de 165 pacients a cada grup per tal que la prova de Chi-quadrat amb un nivell de significació bilateral de 0,025 tingués una potència de > 95% per detectar una diferència absoluta del 20% en la proporció de pacients que assoleixen l'ACR 20 (40% vs. 20%) entre el grup d'apremilast i placebo.

Es van definir dos períodes d'anàlisi per a l'anàlisi de l'eficàcia:

- Període controlat amb placebo (setmanes 0-24)
- Període d'exposició a apremilast (setmanes 0-52)

Taula 5. Característiques de l'estudi ACTIVE

Estudi ACTIVE	
Disseny	<p>Fase 3b, multicèntric, aleatoritzat (1:1), doble cegament, controlat amb placebo.</p> <p>Consta de 5 fases de tractament:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: fins a 5 setmanes. • Fase aleatoritzada, de doble cegament, controlada amb placebo (S0-24). • Fase de tractament actiu (S24-52)* • Fase d'extensió oberta (S52-104) • Fase de seguiment observacional post-tractament. <p>*El tractament de la primera fase (placebo o apremilast) continuava en cegament fins a la S52 (o prèviament en cas de discontinuació).</p> <p><u>Sortida prematura a la S16</u> dels pacients amb < 10% de millora d'articulacions inflamades i doloroses a discreció de l'investigador. Els pacients del grup placebo canviaven a apremilast, els pacients del grup d'apremilast mantenien el mateix tractament. A la S24, els pacients que continuaven al grup placebo canviaven a apremilast.</p> <p>Durada total de l'estudi: 113 setmanes</p>
Nombre de pacients	219 pacients
Criteris d'estratificació	<p>Ús de FAMMsc previ (sí/no)</p> <p>Ús de prednisona (o equivalent) al basal (sí/no)</p>
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR ≥3 mesos. - Malaltia activa: ≥ 3 articulacions inflamades i ≥ 3 articulacions doloroses i una PCR ≥ 0,2 mg/dL al basal. - Naïf a biològics per a la condició reumatològica i dermatològica - Els pacients en tractament amb FAMMsc no requerien temps de rentat però havien de discontinuar el FAMMsc ≥ 1 dia abans de la visita basal, excepte els pacients tractats amb ciclosporina (4 setmanes de rentat) i LEF (12 setmanes de rentat). - Els pacients amb tractament amb corticoides oral (prednisona ≤ 10 mg/dia (o equivalent) i AINEs havien d'estar a dosis estables durant ≥ 30 dies previs. - Funció renal, hepàtica, hematològica dins d'uns valors especificats.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Tractament previ amb fàrmacs biològics. - Tractament previ a > 1 FAMMsc. - Pacients amb tuberculosi activa o en tractament, o amb infeccions importants durant les 4 setmanes prèvies. - Antecedents de neoplàsia o neoplàsia actual, excepte carcinoma de cèl·lules basals o carcinoma escamós de pell tractats, o carcinoma cervical precoç sense recurrències durant 5 anys. - Història de malaltia greu o condició clínica important no controlada. - Anormalitats de laboratori. - Embaràs o lactància.
Grup intervenció	<p>Apremilast 30 mg/12h*</p> <p>*Titulació de dosi: augments de 10 mg escalonadament, iniciant amb dosi de 10 mg/24h fins a assolir la pauta de 30 mg/12h</p>
Grup control	Placebo
Variable principal i tipus d'anàlisi	ACR20 (a la S16)/ anàlisi ITT
Càlcul de mida mostral	<p>Els càlculs de la mida mostral es van basar en els resultats dels estudis de fase III.</p> <p>Es va calcular que era necessari una mida mostral de 107 pacients a cada grup per tal que la prova de Chi-quadrat amb un nivell de significació bilateral de 0,05 tingués una potència del 90% aproximadament per detectar a diferència absoluta del 20% en la proporció de pacients que assolixen l'ACR 20 (35% vs. 15%) entre el grup d'apremilast i placebo.</p>

Taula 6. Variables utilitzades als assaigs clínics

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
Resposta ACR 20 (setmana 16)	<p>Percentatge de pacients que assoleixen una resposta del 20% segons els criteris de l'<i>American College of Rheumatology</i>.</p> <p><u>ACR20</u>: índex d'afectació de les articulacions que es defineix com una millora ≥ 20 en els següents paràmetres:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Número articulacions doloroses (78 articulacions totals), i - Número articulacions inflamades (76 articulacions totals), i - en ≥ 3 de les següents 5 valoracions: <ul style="list-style-type: none"> o valoració del dolor pel pacient (mitjançant una escala analògica visual [EVA] de 100mm) o valoració global de l'activitat de la malaltia pel pacient (EVA 100 mm), o valoració global de l'activitat de la malaltia pel metge (EVA 100 mm) o valoració de funció física pel pacient segons el <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> (HAQ-DI) o reactants de fase aguda (PCR)
Variables secundàries	Comentaris
Canvi respecte el basal en la funció física (HAQ-DI) (setmana 16)	<p>Mesurat amb el qüestionari HAQ-DI.</p> <p><u>HAQ-DI</u>: qüestionari complimentat pel pacient que consisteix en 20 preguntes referents a 8 dominis (vestir-se/arreglar-se, aixecar-se, menjar, caminar, higiene, arribar a, agafar, i activitats usuales). Els participants avaluen la seva habilitat per fer cada tasca durant la setmana anterior utilitzant les següents categories de resposta: sense cap dificultat (0); amb alguna dificultat (1); amb molta dificultat (2); i no capaç de fer-ho (3). Les puntuacions en cada tasca se sumen i es fa una mitjana per proporcionar una puntuació global que va de 0 a 3, on el 0 representa no discapacitat i el 3 discapacitat molt greu amb alta dependència. Canvis negatius en la mitjana respecte el valor basal indiquen una millora en la capacitat funcional.</p>
ACR 20 (setmana 24)	Percentatge de pacients que assoleixen una resposta del 20% segons els criteris de l' <i>American College of Rheumatology</i> .
ACR 50 (setmana 16 i 24)	Percentatge de pacients que assoleixen una resposta del 50% segons els criteris de l' <i>American College of Rheumatology</i> .
ACR 70 (setmana 16 i 24)	Percentatge de pacients que assoleixen una resposta del 70% segons els criteris de l' <i>American College of Rheumatology</i> .

Es van avaluar altres variables secundàries en aquests estudis a la setmana 24 i 52 que inclouen: el percentatge de pacients que van assolir criteris de resposta APs modificats (PsARC), canvi des del basal en la puntuació de l'activitat de la malaltia de 28 articulacions mitjançant PCR (DAS28-PCR), canvi des de l'inici de l'escala de funcionament físic SF-36 (*Physical function Domain score and Physical Component Summary*), fatiga (FACIT-fatigue), resolució de l'entesitis (MASES), *Dactylitis Severity Score* i canvi en l'afectació dermatològica (PASI-75), entre altres (índex definits a l'annex 2).

Característiques dels pacients inclosos

Estudis pivot PALACE 1, 2 i 3

Les característiques demogràfiques basals dels pacients estaven generalment ben equilibrades i eren similars entre els tres estudis. Hi va haver alguna variabilitat menor entre les poblacions dels estudis amb una major proporció de dones en dos dels tres estudis (PALACE-2 [57%] i PALACE-3 [53%]) i en la distribució de pacients segons la regió geogràfica que va variar entre els tres estudis.

En l'anàlisi agrupada, la majoria de pacients reclutats eren blancs (93,6%) i 53,5% eren dones; l'edat mitjana era de 50,3 anys, i el pes mitjà de 85,65 kg (IMC mitjà 29,94 kg/m²). A l'anàlisi agrupada, la proporció més gran de pacients era d'Europa (44,5% vs. 33,7% d'Amèrica del Nord i 21,8% de la resta del món).

La història de la malaltia estava ben equilibrada entre els pacients de tots els grups en els tres estudis. La mediana de temps des del diagnòstic de l'APs era de 5 anys (mitjana: 7,4 anys) i de 14,2 per a la psoriasi (mitjana: 17,2). La mitjana del recompte d'articulacions doloroses era 21 i d'inflamades 11,3. La mitjana de l'índex de capacitat física era d'1,18. Un 63% de pacients presentava entesitis i un 42% dactilitis. Les característiques basal dels pacients respecte l'activitat de la malaltia eren indicatius d'una població amb APs activa i estaven ben equilibrats en tots els assaigs.

Es van incloure pacients de tots els subtipus d'APs, poliartritis simètrica (62%), oligoartritis asimètrica (26,9%), artritis interfalàngica distal (6,2%), artritis mutilant (2,7%) i espondilitis predominant (2,1%).

El 76,5% dels pacients s'havien tractat prèviament només amb FAMMsc i eren naïf a biològics, mentre que el 22,4% havien rebut prèviament fàrmacs biològics. El 7,8% havien fracassat al tractament amb un fàrmac biològic.

En els estudis, un 34,8% dels pacients van rebre apremilast en monoteràpia i un 65,2% van rebre apremilast en combinació amb dosis estables d'altres FAMMsc, els més freqüents eren: MTX 54,5% (a una dosi mitjana de 15 mg/dia), SSZ 9% i LEF 7,4%.

ACTIVE

La població inclosa presentava heterogeneïtat en la durada mitjana des del diagnòstic de l'APs, 3,6 anys i 4,0 anys en el grup placebo i apremilast, amb una desviació estàndard de 5,5 i 4,5, respectivament.

Les característiques basal de la malaltia dels pacients eren similars a les dels estudis PALACE.

A diferència dels estudis PALACE, a l'estudi ACTIVE tots els pacients rebien apremilast en monoteràpia. El 69% dels pacients havien rebut FAMMsc previs, majoritàriament MTX (un 58% de la població de l'estudi). Tots eren naïf a fàrmacs biològics.

Resultats

Taula 6. Resultats dels estudis pivot

Variable principal	PALACE-1			PALACE-2			PALACE-3		
	Apremilast 30 ±FAMMsc (n=168)	Apremilast 20 ±FAMMsc (n=168)	Placebo ±FAMMsc (n=168)	Apremilast 30 ±FAMMsc (n=162)	Apremilast 20 ±FAMMsc (n=163)	Placebo ±FAMMsc (n=159)	Apremilast 30 ±FAMMsc (n=167)	Apremilast 20 ±FAMMsc (n=169)	Placebo ±FAMMsc (n=169)
ACR 20 (setmana 16)	38,1%	30,4%	19,0%	32,1%	37,4%	18,9%	40,7%	28,4%	18,3%
RAR (IC95%) p (vs. Placebo)	19% (9,6 a 28,5) 0,001	11,3% (2,2 a 20,5) 0,0166		13,2 (3,8 a 22,6) 0,0060	18,6% (9 a 28,2) 0,0002		22,3% (13 a 31,6) <0,0001	9,8% (1,1 a 18,6) 0,0295	
Variables secundàries									
Variació HAQ-DI respecte basal (setmana 16)	-0,244	-0,198	-0,086	-0,193 (PP)	-0,157 (PP)	-0,053 (PP)	-0,192 (PP)	-0,131 (PP)	-0,065 (PP)
p (vs. Placebo)	0,0017	0,0252		0,0042	0,0320		0,0073	<0,0001	
ACR 20 (setmana 24)	35,1%	25,6%	13,1%	24,7%	31,3%	15,7%	31,1%	26,6%	15,4%
RAR (IC95%)	22,2% (13,4 a 30,9)	12,4% (4,2 a 20,7)		9,2% (0,5 a 17,8)	15,7 (6,7 a 24,7)		15,5% (6,7 a 24,3)	11,1% (2,7 a 19,5)	
ACR 50 (setmana 24)	19,0%	14,3%	4,2%	11,7%	14,1%	8,8%	16,2%	13,6%	7,7%
RAR (IC95%)	14,9% (8,3 a 21,5)	10,1% (4 a 16,1)		3,1% (-3,5 a 9,6)	5,4% (-1,5 a 12,3)		8,5% (1,6 a 15,4)	5,9% (-0,6 a 12,5)	
ACR 70 (setmana 24)	10,1%	5,5%	0,6%	2,5%	5,5%	3,1%	5,4%	4,1%	3,6%
RAR (IC95%)	9,5% (4,8 a 14,2)	4,8% (1,2 a 8,4)		-0,6% (-4,3 a 3,0)	2,4% (-2,0 a 6,8)		1,8% (-2,6 a 6,2)	0,6% (-3,5 a 4,6)	

PP: anàlisi per protocol

Taula 7. Resultats de l'ARC 20 a les 16 i 52 setmanes a l'anàlisi integrada dels 3 estudis pivot

Fàrmac	ACR 20 a la S16	ACR 20 a la S52	
	Apremilast vs placebo RAR (IC95%)	Observada n/M* (%)	Imputada n/N (%)
Apremilast 20 mg (n=500)	32,0% vs 18,8% 13,3% (7,9 a 18,6%)	204/356 (57%)	204/500 (41%)
Apremilast 30 mg (N=497)	37,0% vs 18,8% 18,3% (12,8 a 23,7%)	212/373 (57%)	212/497 (43%)

M= pacients amb dades disponibles en el moment de l'avaluació

N= nombre de pacients aleatoritzats a aquest grup de tractament al basal.

Taula 8. Resultats de l'ARC 50/70 a les 52 setmanes dels estudis PALACE 1 i PALACE 2

Estudi	Fàrmac	ACR 50		ACR 70	
		Observada n/M* (%)	Imputada n/N (%)	Observada n/M* (%)	Imputada n/N (%)
PALACE 1	Apremilast 20 mg (n=168)	29/117 (25%)	29/168 (17%)	18/117 (15%)	18/168 (11%)
	Apremilast 30 mg (N=168)	32/130 (25%)	32/168 (19%)	18/130 (14%)	18/168 (11%)
PALACE 2	Apremilast 20 mg (n=163)	32/120 (27%)	32/163 (20%)	12/123 (10%)	32/163 (20%)
	Apremilast 30 mg (N=162)	22/118 (19%)	22/162 (14%)	8/118 (7%)	8/162 (5%)

M= pacients amb dades disponibles en el moment de l'avaluació

N= nombre de pacients aleatoritzats a aquest grup de tractament al basal.

En els pacients que inicialment van ser aleatoritzats al tractament amb apremilast, els percentatges de **resposta ACR 20/50/70** es van mantenir fins a la setmana 52.

En l'anàlisi agrupada dels estudis, es va observar una millora consistent en les respostes ACR20 comparat amb placebo independentment de si apremilast es donava sol (35% dels pacients) o en combinació amb un FAMMsc (65% de pacients). També es va veure un efecte positiu del tractament independentment del nombre o tipus de FAMMsc o de si havien rebut tractament biològic prèviament.

Les millores en la **funció física** es van avaluar utilitzant la puntuació HAQ-DI i el domini de funcionalitat física del SF-36v2. En els 3 estudis es van veure millores en la branca d'apremilast estadística i nominalment significatives en aquestes dues variables a la setmana 16, i es van mantenir a la setmana 24 i 52.

En els tres estudis, les millores en l'escala d'**activitat de la malaltia** (DAS28-PCR) i la proporció de pacients que va assolir els criteris PsARC (*Psoriatic Arthritis response criteria*) modificats van ser majors en el grup d'apremilast en comparació amb placebo a la setmana 16 ($p < 0,0004$, $p \leq 0,0017$, respectivament). Aquestes millores es mantenien a la setmana 24 i a la setmana 52.

Es van observar millores en **manifestacions extraarticulares** de l'APs (psoriasi [PASI75], entesitis [MASES] i dactilitis [*dactylitis severity score*]) i en **qualitat de vida** relacionada amb la salut (SF36v2 PCS score, puntuació FACIT-Fatiga) a les setmanes 16 i 24. Aquestes millores es mantenien a la setmana 52 amb el tractament continuat amb apremilast.

Entesitis i dactilitis

A continuació es presenta l'anàlisi agrupada dels estudis PALACE en pacients amb entesitis (63% del total de la població; n=945) i dactilitis (42% del total de la població; n=633) preexistents:

Afectació entesítica: Reducció mitjana de l'índex MASES en el grup d'apremilast 30 mg vs placebo a la setmana 24 (-1,4; $p=0,0194$).

Afectació dactilar: Reducció del *dactylitis severity score* (indicant millora) en el grup d'apremilast 30 mg respecte placebo a la setmana 16 (-1,7; p=0,049) i 24 (-1,8; p=0,0097).

Afectació cutània

PASI 75 a la setmana 16 (anàlisi agrupada): 4,5 - 5,7% en el grup placebo vs 22,1-22,2% en el grup de apremilast 30 mg; p<0,05. A la setmana 52, un 36-8-39,3% del grup d'apremilast 30 mg van assolir el PASI75.

Els resultats de la resta de variables secundàries dels tres estudis van ser consistents.

Afectació axial

El 37% (548/1493) dels pacients dels estudis PALACE presentaven una APs predominantment perifèrica amb afectació axial secundària. Aquest subgrup presentava una mitjana BASDAI de 5,95 (BASDAI ≥4 es considera una afectació axial amb elevada activitat).

En aquests pacients, es va dur a terme una anàlisi exploratòria on es va observar una reducció significativa del BASDAI (millora dels signes i símptomes de l'afectació axial) en el grup de pacients tractats amb apremilast 30 mg en comparació amb placebo (a les 16 setmanes [-0,57; p=0,0173] i 24 setmanes [-0,853 p=0,0002]).

No es va realitzar una comparació formal d'eficàcia entre els grups d'apremilast 20 mg i apremilast 30 mg. No obstant això, si s'analiza globalment el programa de desenvolupament clínic PALACE, hi va haver respostes més altes i consistents en els pacients que rebien d'apremilast a la dosi de 30 mg enfront d'apremilast a la dosi de 20 mg fins a la setmana 24 (període controlat amb placebo). La pauta finalment aprovada per l'EMA va ser la de apremilast 30 mg 2 cops al dia.

Estudi ACTIVE

Taula 9. Resultats de l'ACR a la setmana 2 i 16 de l'estudi ACTIVE.

	Setmana 2		Setmana 16	
	Apremilast N=110	Placebo N=109	Apremilast N=110	Placebo N=109
ACR20	18/110 (16,4%)	7/109 (6,4%)	42/110 (38,2%)	22/109 (20,2%)
RAR (IC95%)	10% (1,6 a 18,5%)		18% (6,2 a 29,8%)	
ACR50	3/110 (2,7%)	2/109 (1,8%)	10/110 (18,2%)	5/109 (4,6%)
RAR (IC95%)	1,5% (0,2 a 8,7%)		4,5% (-2,2 a 11,2%)	
ACR70	0/110 (0%)	0/109 (0%)	7/110 (6,4%)	0/109 (0%)
RAR (IC95%)	-		-	

A la setmana 2, es van observar millores estadísticament significatives en l'ARC20, en el DAS28-PCR, en l'índex de discapacitat HAQ-DI, en la gravetat de la rigidesa matutina i en l'entesitis de la branca apremilast enfront de la control.

Els resultats d'eficàcia obtinguts a l'estudi ACTIVE a la setmana 16 van ser consistents als obtinguts als estudis PALACE. La resposta obtinguda es va mantenir a la setmana 52.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat d'apremilast ha estat avaluada en més de 4.000 pacients en el programa de desenvolupament clínic del fàrmac per a l'APs i la psoriasis de moderada a greu.

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica són: com a molt freqüents, diarrea i nàusees i com a freqüents, altres afectacions gastrointestinals (vòmits, dispèpsia, entre altres), bronquitis, infeccions del tracte respiratori superior, nasofaringitis, disminució de la gana, insomni, depressió, migraña, cefalea, tos, mal d'esquena i fatiga.

Esdeveniments adversos més freqüents

Els esdeveniments adversos (EA) notificats amb més freqüència als assaigs clínics de fase III van ser alteracions gastrointestinals, que inclou diarrea (15,7%) i nàusees (13,9%). En general, aquests EA van ser d'intensitat lleu a moderada, van aparèixer en les 2 primeres setmanes de tractament i van remetre en 4 setmanes.

Els altres EA notificats amb més freqüència van ser infeccions del tracte respiratori superior (8,4%), mal de cap (7,9%) i cefalea tensional (7,2%), la majoria dels quals van ser d'intensitat lleu o moderada.

Es va observar que la diarrea, les nàusees i la cefalea eren dosi-depenents.

Els EA més freqüents es mostren a la taula 10.

Taula 10. Esdeveniments adversos descrits als assajos clínics pivot (PALACE 1, 2 i 3) amb una incidència de \geq 2% a qualsevol grup a les primeres 16 setmanes de tractament

Esdeveniment advers	Placebo (N=671) n (%)	Apremilast 20mg /12h (N=676) n (%)	Apremilast 30 mg /12h (N=672) n (%)
Qualsevol EA	288 (42,9%)	470 (48,4%)	516 (53,0%)
Qualsevol EA greu	23 (3,4%)	29 (3,0%)	35 (3,6%)
Qualsevol EA que porti a la discontinuació del tractament	24(3,6%)	44 (4,5%)	51 (5,2%)
Diarrea	17 (2,5%)	66 (9,8%)	103 (15,3%)
Nàusees	26 (3,9%)	64 (9,5%)	101 (15,0%)
Mal de cap	24 (3,6%)	44 (6,5%)	66 9,8%)
Infeccions el tracte respiratori superior	16 (2,4%)	31 (4,6%)	27 (4,0%)
Vòmits	5 (0,7%)	16 (2,4%)	21 (3,1%)
Nasofaringitis	12 (1,8%)	17 (2,5%)	15 (2,2%)
Hipertensió	15 (2,2%)	11 (1,6%)	13 (1,9%)
Dispèpsia	8 (1,2%)	19 (2,8%)	11 (1,6%)
Dolor abdominal	8 (1,2%)	9 (1,3%)	15 (2,2%)

Els EA observats a l'estudi ACTIVE van en la línia dels EA observats als estudis PALACE.

El perfil de seguretat observat fins a les 52 setmanes de tractament va ser el mateix que el notificat durant el període controlat de 16 setmanes. No obstant això, en pacients amb APs no es disposa de dades de seguretat publicades més enllà de les 52 setmanes.

En canvi, en pacients amb psoriasis en plaques, es disposa de dades de seguretat publicades de 3 anys de tractament dels estudis pivot¹⁹. Al llarg d'aquest període, no es van observar nous EA ni un increment de la seva freqüència, ni tampoc diferències en les discontinuacions de tractament amb l'exposició del fàrmac a llarg termini. Cal tenir en compte que es tracta d'una població amb característiques diferents a la població avaluada, pel que les dades podrien no ser del tot extrapolables a la població amb APs.

Esdeveniments adversos greus

La incidència global d'EA greus va ser baixa i no va indicar afectació de cap òrgan ni sistema específic. Un 0,3% dels casos de diarrea i un 0,3% dels casos de nàusees van ser greus

Morts

Es van notificar 7 morts en el programa de desenvolupament clínic d'apremilast. En cap d'elles es va observar una relació causal amb el fàrmac.

Discontinuacions per esdeveniments adversos

Els EA més freqüents que van donar lloc a la interrupció durant les primeres 16 setmanes de tractament van ser diarrea (1,7%) i nàusees (1,5%).

Altres esdeveniments adversos d'interès

Es va observar una pèrdua de pes d'aproximadament 2 kg de mitjana en pacients tractats amb apremilast fins a la setmana 52 de tractament. Un 14,3% dels pacients van experimentar una pèrdua d'entre el 5 -15% del pes corporal i un 5,7% va presentar una pèrdua més gran del 10%. El 0,1% dels pacients tractats amb apremilast van interrompre el tractament a causa de la pèrdua de pes.

Es van notificar 6 (0,4%) neoplàsies en el grup placebo (4 tumors de pell [no melanoma] i 2 tumors sòlids), 11 (0,8%) en el grup d'apremilast 20 mg 2 cops al dia (1 neoplàsia hematològica, 5 tumors de pell [no melanoma] i 5 tumors sòlids) i 26 (1,1%) en el grup d'apremilast 30 mg 2 cops al dia (18 tumors de pell [no melanoma] i 8 tumors sòlids). La majoria dels pacients que van ser diagnosticats de neoplàsies presentaven factors de risc. A més, la majoria dels casos es van notificar en els primers sis mesos de tractament amb la medicació de l'estudi. Segons l'EMA, tenint en compte aquestes circumstàncies, és improbable que existeixi una relació causal entre el tractament amb apremilast i l'aparició de neoplàsies.

En base a les dades de seguretat disponibles, no hi ha evidència d'un risc augmentat d'infeccions greus (incloses infeccions oportunistes) associada a l'ús d'apremilast.

En els assajos clínics i també en l'experiència postcomercialització, s'han registrat casos poc freqüents d'ideació i comportament suïcida. Els suïcidis consumats només s'han notificat en l'àmbit postcomercialització. Després del tractament amb 105.000 pacients amb apremilast es van identificar 5 suïcidis consumats i 60 casos d'ideació i comportament suïcida. En els casos en què es disposa d'informació (32 casos), els símptomes van millorar després de suspendre el tractament.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (<https://goo.gl/XcRNEM>) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat coneguda al fàrmac o a algun dels seus excipients.
- Embaràs.

Precaucions:

- *Pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, deficiència de lactasa de Lapp o problemes d'absorció de glucosa-galactosa:* no han de prendre aquest medicament.
- *Diarrea, nàusees i vòmits:* s'han produït notificacions postcomercialització de diarrea, nàusees i vòmits greus associats a apremilast. La majoria van tenir lloc a les primeres setmanes de tractament i, en alguns casos, van requerir hospitalització. Els pacients de ≥ 65 anys poden tenir un risc major de complicacions. En cas d'aparició d'aquests EA de caràcter greu, pot ser necessari interrompre el tractament.
- *Trastorns psiquiàtrics:* apremilast s'associa a un risc major de trastorns psiquiàtrics com insomni i depressió. S'han observat casos d'ideació i comportament suïcida, incloent el suïcidi, en pacients amb i sense antecedents de depressió. Els riscos i beneficis d'iniciar o continuar el tractament amb apremilast ha d'avaluar-se detingudament si els pacients notifiquen símptomes psiquiàtrics anteriors o actuals o si s'ha previst el tractament concomitant amb altres medicaments que probablement causin esdeveniments psiquiàtrics. És precís informar a pacients i cuidadors de la necessitat de notificar al metge prescriptor qualsevol canvi de comportament o estat d'ànim, així com qualsevol episodi d'ideació suïcida. Si els pacients presentessin símptomes psiquiàtrics nous o els que presentaven s'agreugen, o si s'identifica un episodi d'ideació suïcida o intent de suïcidi, es recomana interrompre el tractament amb apremilast.
- *Pacients amb pes més baix del normal:* monitorar periòdicament el pes dels pacients que, a l'inici del tractament, tinguin un pes inferior al normal. En cas d'una pèrdua de pes clínicament significativa i de causa desconeguda, cal valorar i considerar la interrupció del tractament.

Interaccions:

- *Inductors enzimàtics potents del citocrom CYP3A4:* no es recomana utilitzar inductors enzimàtics potents del citocrom CYP3A4 concomitantment amb apremilast. Al reduir-se l'exposició d'apremilast, pot donar lloc a una resposta clínica reduïda.

Es pot administrar apremilast de forma concomitant amb tractament tòpic (corticoides, xampú de brea d'hulla i preparats d'àcid salicílic per al cuir cabellut), fototeràpia UVB, amb un inhibidor potent del CYP3A4 com el ketoconazol, metotrexat i anticonceptius orals que continguin etinilestradiol i norgestimat.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: hipersensibilitat, interaccions farmacocinètiques amb inductors potents del CYP3A4, pacients amb baix pes ($IMC < 20 \text{ kg/m}^2$), depressió (identificats) i vasculitis, risc de desencadenar un suïcidi, neoplàsies, ansietat i nerviosisme, infeccions greus, taquiarítmies i EA cardiovascular major, pèrdua embriofetal i retard del desenvolupament fetal (reducció del pes i la ossificació del fetus) en dones embarassades exposades a apremilast (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en pacients pediàtrics, pacients amb insuficiència renal moderada i greu, dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini, pacients amb insuficiència hepàtica moderada i greu, pacients de races diferents, vacunes vives atenuades, potencials interaccions farmacocinètiques del metabòlit d'apremilast M12.

Com a part del pla de gestió de riscos d'apremilast també s'inclouen les fases obertes dels estudis de fase 3 i registres amb dades de vida real. Tots ells permetran obtenir dades de seguretat a llarg termini. També està en marxa el registre OTIS que avalua si hi ha un risc augmentat d'alteracions en el fetus amb l'exposició del fàrmac durant l'embaràs.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència que dona suport a l'eficàcia d'apremilast en el tractament de l'APs en la indicació aprovada prové de 3 estudis fase III, PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3, i d'un estudi de fase IIIb, ACTIVE. Són estudis multicèntrics, aleatoritzats, de doble cegament i controlats amb placebo. El disseny es considera adequat.

El comparador utilitzat als assajos, placebo, no es considera l'òptim, per disposar d'altres alternatives terapèutiques en aquest context. La guia de l'EMA per a l'avaluació de fàrmacs per al tractament de l'APs (CHMP/EWP/438/04)²⁰ permet la utilització de placebo com a comparador, tot i que recomana assaigs amb 3 braços (amb placebo i comparador actiu). En aquest sentit, es podria haver utilitzat un fàrmac biològic.

La variable principal dels estudis és la resposta ARC20. Tot i que és la variable primària utilitzada en tots els assajos clínics on s'avalua l'eficàcia de nous fàrmacs per a l'APs, la seva rellevància clínica és escassa.

Les variables secundàries utilitzades per a avaluar l'activitat de la malaltia (ACR50, ACR70, PsARC, DAS 28), la funció física (HAS-DI, FACIT-Fatiga, SF-36), així com les variables per a avaluar la resolució de la dactilitis i la entesitis, l'afectació cutània (PASI) i la qualitat de vida (SF-36) es consideren adequades.

L'anàlisi primària en tots els estudis té lloc a la setmana 16, temps que es considera adequat per determinar l'eficàcia dels fàrmacs en l'APs. No obstant això, al tractar-se d'una malaltia crònica, és necessari demostrar el manteniment de la resposta al llarg del temps, per exemple, amb assajos de ≥ 1 any. Actualment, es disposa de dades publicades en revistes amb revisió per parells fins a les 52 setmanes de tractament.

Els estudis pivot inclouen pacients amb diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR, amb malaltia activa (≥ 3 articulacions inflamades/doloroses) i amb resposta inadequada a FAMMsc o fàrmacs biològics. Es van excloure pacients que es poden trobar amb freqüència en el nostre entorn: pacients que han fallat a > 3 tractaments per a l'APs (FAMMsc o biològics) o a > 1 fàrmac anti-TNF.

Aplicabilitat

Apremilast és un nou fàrmac oral amb un mecanisme d'acció novedós per al tractament de pacients amb APs que han presentat una resposta inadequada o intolerància a FAMM.

Apremilast ha demostrat millorar els signes i símptomes de la malaltia, mesurada amb la resposta ACR20, a la setmana 16. L'inici de l'efecte amb el fàrmac s'ha observat a partir de la segona setmana i es manté a l'any de tractament. No hi ha dades publicades a revistes amb revisió per parells de l'eficàcia del fàrmac després de les 52 setmanes.

L'ACR20, variable principal dels assaigs, és clínicament poc rellevant. La resposta ACR50, variable secundària es considera una variable molt més robusta i que aporta una major rellevància clínica. Cal tenir en compte, però, que aquest índex únicament valora l'eficàcia dels fàrmacs en l'artritis perifèrica i no avalua altres dominis de l'APs com la dactilitis, entesitis, afectació axial o les manifestacions cutànies. Aquests dominis, a manca d'un índex compost que englobi totes les manifestacions clíniques de la malaltia, s'avaluen, tant en els assajos com en la pràctica diària, per separat.

Els resultats de PsARC i DAS28-PCR donen suport als resultats obtinguts amb l'ACR20. El benefici d'apremilast s'ha observat independentment de l'ús concomitant amb FAMMsc o de l'ús previ amb un fàrmac biològic. També s'han observat millores de la dactilitis, l'entesitis, la funció física i de la qualitat de vida dels pacients.

L'EMA considera que l'eficàcia que ha demostrat apremilast, tant en la variable primària com en la variable secundària clau (HAQ-DI), és modesta.

L'EMA considera que les dades d'eficàcia i seguretat disponibles fins el moment no són suficients per donar suport a la indicació més àmplia d'apremilast en pacients que presenten contraindicació a FAMM, principalment perquè la contraindicació a FAMM no va ser un criteri específic d'inclusió en els assaigs ni els pacients van ser estratificats en base a aquest. A més no es disposa d'un estudi amb un comparador actiu que sigui un FAMMsc, com el MTX, que permeti posicionar-lo. Així doncs, la indicació finalment aprovada va ser la del tractament de l'APs en aquells pacients que no han respost adequadament o són intolerants als FAMM, sense considerar la contraindicació.

No es disposa d'evidència radiològica sobre l'eficàcia d'apremilast en la progressió del dany estructural de l'APs, que és un dels objectius principals del tractament de la malaltia.

El nombre de pacients amb APs mutilant i APs predominantment axial és baix, pel què no es poden emetre conclusions sobre l'eficàcia del fàrmac en aquest subgrup. L'evidència d'apremilast en el subgrup de pacients amb APs predominantment perifèrica amb afectació axial secundària, mitjançant l'índex BASDAI, és escassa.

Apremilast ha demostrat millores significatives en l'afectació dermatològica mitjançant l'índex PASI. Cal tenir en compte que la selecció de pacients per a la inclusió dels estudis es va regir fonamentalment per l'afectació musculoesquelètica, pel que es van incloure pacients amb una afectació cutània mínima. L'anàlisi de l'eficàcia mitjançant l'índex PASI es va avaluar en aquells pacients amb afectació $\geq 3\%$ de la superfície corporal. Al no ser un objectiu principal dels estudis, es fa molt difícil poder valorar les dades obtingudes en aquest domini. L'evidència més robusta d'apremilast en l'afectació psoriàsica prové del programa de desenvolupament clínic per a la psoriasis. L'eficàcia d'apremilast en el tractament de la psoriasis de moderada a greu també es considera modesta. 21,22

No es disposa d'assajos head to head entre apremilast i altres tractaments sistèmics, ni FAMMsc ni fàrmacs biològics, que permeti caracteritzar la seva eficàcia respecte a les alternatives actualment disponibles. No obstant això, amb les dades disponibles fins al moment i essent conscients de les limitacions de no disposar de comparacions directes, l'eficàcia demostrada d'apremilast sembla ser més modesta que els fàrmacs biològics.

Respecte el perfil de seguretat, els EA més freqüents són la diarrea i nàusees, que apareixen en les 2 setmanes de tractament i es resolen normalment en 4 setmanes. La majoria d'EA són d'intensitat lleu o moderada.

Actualment, les dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini d'apremilast per al tractament de l'APs són limitades.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 11, es presenten els costos del tractament amb apremilast en comparació amb els fàrmacs biològics.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, a continuació es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 11. Cost d'apremilast i dels seus comparadors.

	Apremilast	Fàrmacs biològics
Presentació	Otezla® 10/20/30 mg comprimits recoberts amb pel·lícula Otezla® 30 mg comprimits recoberts amb pel·lícula mprimits 4mg 28 comprimits	Vials / xeringues / plomes precarregades
Preu unitari†	14,09 €/comprimet	Veure annex 3
Posologia	30 mg/12h* Administració oral	Veure annex 3 Administració iv o sc
Cost dia	28,18 €	---
Cost anual	10.283,17 €	Preu màxim: Infliximab (Remicade®): 14.501,01 €† Preu mínim: Secukinumab (pauta de manteniment amb dosis de 150 mg): 6.598,09 €† Veure annex 3
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	Respecte preu màx: - 4.012,69 € Respecte preu mín: +3.135,24 €	---

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2018. PVL notificat +IVA 4 %-RD (PVL+IVA4% en el cas d'infliximab on el RD no aplica).

* Amb escalat de dosi inicial.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al preu mig del comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al preu mig del comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

Segons dades del registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut, el nombre de pacients amb APs en tractament actiu amb fàrmacs biològics a Catalunya és de 1.969.

Taula 12: Nombre de pacients actius amb fàrmacs biològics per a l'APs a Catalunya

Població global de Catalunya (2017) ²³		7.477.131
Prevalença de l'APs a Espanya ²⁴	0,2%	14.954
Taxa de pacients amb APs en tractament amb fàrmacs biològics*	13,17%	1.969

*Número de pacients en tractament actiu a l'RPT (data extracció dades 1 de març de 2018). Taxa de pacients estimada a partir d'aquesta dada.

En un escenari de màxims i tenint en compte la indicació del fàrmac per fitxa tècnica, es podria considerar que aquests 1.969 pacients podrien haver sigut candidats a tractament a apremilast.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Recomanacions de la Societat Espanyola de Reumatologia (SER) 2017²⁵

Es recomana la utilització d'apremilast per al tractament de l'artritis perifèrica, després de fracàs o intolerància a FAMMsc, quan es consideri que és més convenient que la teràpia biològica pel perfil del pacients (Nivell d'evidència: 2b; grau de recomanació: C)

Les dades d'eficàcia d'apremilast en artritis perifèrica, en base a resultats dels assaigs clínics, semblen inferiors a la teràpia biològica. L'absència de dades sobre progressió radiogràfica, la falta d'experiència en el seu ús i d'estudis comparatius amb FAMMsc o fàrmacs biològics, fa que actualment hi hagi dubtes sobre el lloc en l'algorisme terapèutic de l'APs perifèrica.

Formes d'APs predominantment entesítica: es recomana, en pacients amb APs i entesitis refractaris a AINE i tractament local, l'ús de teràpia biològica o apremilast. (Nivell d'evidència: 2b; grau de recomanació: C)

Formes d'APS amb presència de dactilitis: es recomana, en pacients amb APs i dactilitis refractària a AINE i tractament local amb infiltracions amb corticoides, l'ús de teràpia biològica o apremilast. (Nivell d'evidència: 2b; grau de recomanació: C)

Formes d'APs amb predomini d'afectació axial: No existeix, fins al moment, evidència científica suficient per a indicar l'ús d'apremilast en pacients amb espondiloartritis axial.

Recomendaciones EULAR 2015 (European League Against Rheumatism)²⁶:

Es pot considerar el tractament amb apremilast en pacients amb artritis perifèrica que han tingut una resposta inadequada a almenys un FAMMsc i la teràpia biològica no és apropiada. (Nivell d'evidència: 1b; grau de recomanació: B).

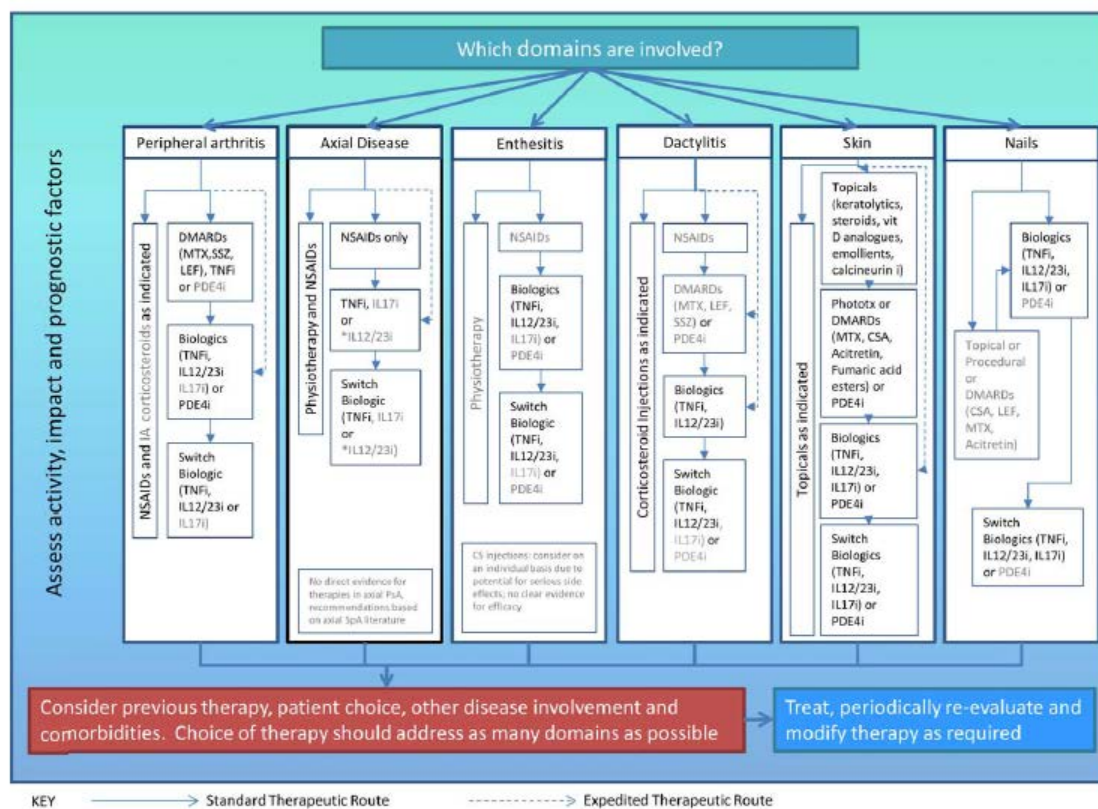
Recomanacions GRAPPA 2015 (Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis)²⁷

La guia americana té en compte aspectes relatius a l'afectació cutània-unguial, els qual no s'aborden ni a la guia espanyola (SER 2017) ni a l'europea (EULAR 2015).

GRAPPA emet recomanacions de tractament tenint en compte 6 dominis de la malaltia i de les comorbiditats presents. Els dominis als quals es fa referència són els següents: artritis perifèrica, malaltia axial, entesitis, dactilitis, psoriasi i malaltia unguial.

Apremilast apareix com una alternativa de tractament en 5 dels 6 dominis (excepte en l'afectació axial), tal i com queda reflectit a la figura 1.

Figura 1: Recomanacions GRAPPA 2015 pel maneig de l'APs



Informe de posicionament terapèutic (IPT) ²⁸

L'IPT d'apremilast avalua el fàrmac en les seves 2 indicacions: psoriasis i artritis psoriàsica.

La conclusió de l'IPT d'apremilast (Otezla[®]) en psoriasis en plaques i artritis psoriàsica (18/12/2015), és la següent:

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

Avaluacions per altres organismes

Taula 13. Recomanacions d'altres organismes

Organisme	Àmbit d'aplicació	Estat avaluació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁹	Anglaterra	Sí	<p>22/02/2017: Recomanació amb criteris clínics i condicions:</p> <p>Recomanat, sol o en combinació amb FAMMs, com a opció de tractament per l'APs en adults només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients tenen artritis perifèrica amb ≥ 3 articulacions doloroses i ≥ 3 articulacions inflamades, i - No han respost a ≥ 2 FAMMs, rebuts sols o en combinació, i - El laboratori proporciona apremilast amb un descompte acordat en un <i>patient access scheme</i> (PAS) <p>Aturar apremilast a les 16 setmanes de l'inici de tractament si no s'ha mostrat una resposta adequada segons PsARC: millora de ≥ 2 dels 4 criteris PsARC (incloent el dolor a les articulacions i la puntuació de la inflamació) sense empitjorament de cap d'ells. Si el pacient ha assolit la resposta PAS175, un dermatòleg hauria de decidir si continuar el tractament amb apremilast després de les 16 setmanes en base a la resposta cutània.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³⁰	Escòcia	Sí	<p>08/05/2015: Recomanació amb criteris d'ús</p> <p>Recomanat en pacients adults amb APs activa que han tingut una resposta inadequada a ≥ 2 tractaments amb FAMMs previs o són intolerant a aquests tractaments.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³¹	Canadà	Sí	<p>17/12/2015: Recomanació amb condicions</p> <p>Recomanat en pacients adults amb APs activa que han tingut una resposta inadequada, intolerància o contraindicació a FAMM, si es compleixen les següents condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - És iniciat per un expert amb experiència amb el diagnòstic i tractament de l'APs - Preu reduït

Annex 2. Instruments de mesura

Taula 14. Instruments de mesura

Instruments de mesura	Comentaris
Activitat de la malaltia	
DAS28	<p><i>Disease Activity Score based on a 28-Joint Count (DAS-28)</i>. Mesura de l'activitat de la malaltia en 28 articulacions. Consisteix en una puntuació numèrica composta de les següents variables: recompte articulacions doloroses, recompte d'articulacions inflamades, valoració global del pacient de la malaltia i PCR (DAS28-PCR) o VSG (DAS28-VSG). Rang DAS28-PCR: 0-10 aproximadament. Índex adaptat de l'AR.</p> <p>Es considera remissió de la malaltia un DAS < 2,6; baixa activitat de la malaltia < 3,2; activitat moderada: > 3,2 a < 5,1; activitat elevada: >5,1. Es considera bona resposta al tractament una disminució de > 1,2 respecte el valor basal. Es considera bona resposta al tractament una disminució de > 1,2 respecte el valor basal.</p>
PsACR	<p><i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>. Primera mesura articular específica per a l'APs . Classifica els pacients com a responedors o no responedors i s'expressa com el percentatge de pacients que responen.</p> <p>La resposta es basa en la millora en 2 o més de les 4 mesures següents, una de les quals ha de ser el dolor o inflamació articular, sense empitjorament de les altres mesures: avaluació del pacient; avaluació del metge; puntuació de la inflamació articular i puntuació del dolor articular.</p>
Valoració de les entesitis	
MASES	<p>Índex que avalua 13 entesitis (fàscia plantar, el tendó d'Aquiles, la tuberositat tibial i les insercions del maneguet dels rotadors). Només té en compte la presència o absència de dolor. Rang=0-13, essent el valor obtingut el nombre d'entesitis doloroses de les 13 avaluades.</p>
Valoració de la dactilitis	
Dactylitis Severity Score	<p>S'avalua en funció del número de dígits a les mans i als peus amb dactilitis present. El recompte de dactilitis (rang de 0-20) és la suma de les avaluacions individuals. Cada dígit va ser avaluat segons presència (1) o absència (0) de dactilitis.</p>
Capacitat funcional/qualitat de vida	
SF-36	<p>Qüestionari amb 8 ítems que inclou: capacitat física, dolor, vitalitat, capacitat social, capacitat psicològica, percepció general de salut, limitacions per problemes físics i emocionals. Es divideix en criteris psíquics i mentals. Escala de 0 a 100.</p>
FACIT-Fatigue	<p>Qüestionari autoadministrat amb 13 ítems que avalua les conseqüències físiques i funcionals de la fatiga. Cada pregunta té una puntuació de 0-5, on 0 significa en absolut i 4 molt. Rang de 0-52. Com més alta és la puntuació menys fatiga.</p>
Afectació axial	
BASDAI	<p>Índex compost validat que es basa en la valoració subjectiva del grau i la intensitat del dolor i la rigidesa articular, mesurades per escala visual analògica (EVA) o per escala visual numèrica (EVN) (de 0 a 10 cm).</p> <p>Consta de 6 preguntes (cada una puntua de 0 a 10) que fan referència a la fatiga, dolor a l'esquelet axial, dolor i inflamació en articulacions perifèriques, entesitis, durada i intensitat de la rigidesa matutina</p> <p>El BASDAI global pot estar entre 0 i 10. Es defineix remissió de la malaltia axial com a BASDAI ≤ 2. Es considera malaltia amb activitat elevada una puntuació BASDAI ≥ 4.</p>
Resposta cutània	
PASI 75	<p><i>Psoriasis Area and Severity Index</i>: Índex compost que té en compte l'eritema, la induració, la descamació i l'àrea afectada per la psoriasi. Oscil·la entre 0 (absència de psoriasi) a 72 (greu). Aquest índex només és vàlid si s'afecta almenys un 3% de la superfície corporal total.</p> <p>Una resposta PASI 75 correspon a una millora del 75% de l'àrea afectada i de la gravetat de la psoriasi.</p>

Annex 3. Informació sobre els comparadors

Per a una informació més detallada dels comparadors, consultar l'informe tècnic dels fàrmacs biològics per a l'APs del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.

Taula 15. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.^{8,32}

Fàrmac	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab	Apremilast
Diana terapèutica	TNF α					IL-17A		IL-12/ IL-23	PDE4
Posologia	40 mg cada 2 setmanes	Inducció: 400 mg setmanes 0, 2, 4 Manteniment ^a : 200 mg cada 2 setmanes o 400 mg cada 4 setmanes	25 mg 2 cops per setmana o 50 mg / setmana	50 mg un cop al mes ^b (mateix dia de cada mes)	Inducció: 5 mg/kg setmana 0, 2 i 6 Manteniment: 5 mg/kg cada 6 o 8 setmanes	160 mg setmana 0 seguit de 80 mg cada 4 setmanes ^d	Inducció: 300 mg setmanes 0, 1, 2 i 3 Manteniment: 300 mg al mes començant a la setmana 4 ^e	Inducció ^f : 45 mg setmanes 0, 4 Manteniment ^f : 45 mg cada 12 setmanes	30 mg/12h (amb escalada inicial de dosi els 6 primers dies de tractament)
Via d'administració	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Administració a hospital de dia Perfusió iv (2 h) Pot administrar-se premedicació.	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Via oral

^a La pauta de manteniment recomanada és de 200 mg cada 2 setmanes. Una cop confirmada la resposta clínica, es pot considerar una pauta alternativa de 400 mg cada 4 setmanes.

^b Pacients amb pes >100 kg: si no resposta clínica adequada després de 3-4 dosis, es pot considerar augmentar la dosi a 100 mg/mes. Valorar la continuïtat del tractament després de 3-4 dosis de 100 mg.

^c No especificat a fitxa tècnica. En les altres indicacions s'indica que s'avalui la resposta entre les 6-14 setmanes de tractament (depenent de la indicació).

^d Per als pacients amb APs amb psoriasi en plaques de moderada a greu de forma concomitant, la dosi recomanada és l'aprovaada en la indicació de psoriasi: 160 mg setmana 0 seguit de 80 mg a les setmanes 2, 4, 6, 8, 10 i 12. Després 80 mg cada 4 setmanes.

^e Posologia per pacients que concomitantment tenen psoriasi en plaques de moderada a greu o que són responedors inadequats a anti-TNF. Per a la resta de pacients, la dosi recomanada és de 150 mg (a la mateixa freqüència d'administració)

^f Com alternativa, es pot utilitzar una dosi de 90 mg en els pacients amb un pes superior a 100 kg.

Taula 16. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	ACR 20	ACR 50
			(grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	(grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)
ADEPT	ADA (n=151)	Placebo (n=162)	57% vs 15% 42% (32-52)	39 % vs 6% 33% (24-42)
RAPID-PsA	CTZ 200mg (n=138)	Placebo (n=136)	63% vs 23% 40% (29-51)	44% vs 12% 32% (22-42)
	CTZ 400mg (n=135)		56% vs 23% 33% (22-44)	40% vs 12% 27% (17-37)
Mease et al.	ETN 25 mg (n=101)	Placebo (n=104)	50% vs 13% 37% (25-49)	37% vs 4% 33% (23-43)
IMPACT-2	IFX (n=100)	Placebo (n=100)	54% vs 16 % 38% (26-50)	41% vs 4 % 37% (27-47)
GO-REVEAL	GOL 50 mg (n=146)	Placebo (n=113)	52% vs 12 % 40% (30-50)	32% vs 4 % 28% (20-39)
	GOL 100 mg (n=146)		61% vs 12 % 49% (39-59)	38% vs 4 % 33% (24-42)
FUTURE 1*	SEC 150 mg (n=202)	Placebo (n=104)	50% vs 17 % 33% (24 a 41)	40% vs 9 % 31% (22-41)
FUTURE 2*	SEC 300 mg (n=100)	Placebo (n=104)	54% vs 15 % 39% (27 a 51)	39% vs 6 % 32% (19-46)
	SEC150 mg (n=100)		51% vs 15 % 36% (24 a 48)	44% vs 6 % 38% (24-52)

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	ACR 20	ACR 50
			(grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	(grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)
SPIRIT-P1*	IXE c/4S (n=103)	Placebo (n=106)	58% vs 30 % 27% (14-40)	40% vs 15 % 25% (14-37)
SPIRIT-P2**	IXE c/4S (n=122)	Placebo (n=118)	53% vs 19 % 34% (22-45)	35% vs 5 % 30% (21-39)
PSUMMIT 1	UST 45 mg (n=205)	Placebo (n=206)	42% vs 23 % 20% (12-28)	25% vs 9 % 16% (9-23)
	UST 90 mg (n=204)		49% vs 23% 27% (17-36)	28% vs 9 % 19% (12-26)
PSUMMIT 2	UST 45 mg (n=103)	Placebo (n=104)	44% vs 20 % 23% (11-36)	17% vs 7 % 11% (2-19)
	UST 90 mg (n=105)		44% vs 20 % 24% (11-36)	23% vs 7 % 16% (7-25)
PALACE 1	Apremilast 30 mg (n=168)	Placebo (n=168)	35% vs 13 % 22% (13-31)	19% vs 4 % 15% (8-21)
PALACE 2	Apremilast 30 mg (n=162)	Placebo (n=159)	25% vs 16 % 9% (0,5-18)	12% vs 9 % 3% (-3,5 a 10)
PALACE 3	Apremilast 30 mg (n=167)	Placebo (n=105)	31% vs 15 % 15% (7-24)	16% vs 8 % 8% (2-15)

Taula 17. Cost dels comparadors d'apremilast.

	Adalimumab (Humira®)	Adalimumab biosimilar		Certolizumab (Cimzia®)	Etanercept (Enbrel®)	Etanercept biosimilar		Golimumab (Simponi®)	Infliximab (Remicade®)	Infliximab biosimilar		Ixezumab (Taltz®)	Secukinumab (Cosentyx®)	Ustekinumab (Stelara®)
	Adalimumab biosimilar (Hyrimoz®)	(Amgevita®)	(Imraldi®)			(Benepali®)	(Erelzi®)			(Flixabi®)	(Inflectra®) (Remsima®)			
Presentació	Xeringa /ploma precarregada 40mg	Xeringa /ploma precarregada 40mg	Xeringa /ploma precarregada 40mg	Xeringa /ploma precarregada 200mg	Xeringa /ploma precarregada 50mg	Xeringa /ploma precarregada 50mg	Xeringa /ploma precarregada 50mg	Ploma precarregada 50mg	Vial 100 mg	Vial 100 mg	Vial 100 mg	Xeringa /ploma precarregada 80mg	Xeringa /ploma precarregada 150mg	Xeringa solució 45 mg
Preu unitari †	494,61 €	420,42 €	445,15 €	455,99 €	175,84 €	197,82 €	175,84 €	1074,55 €	557,73 €	501,96 €	457,34 €	971,62 €	549,84 €	2.642,96 €
Posologia	40 mg cada 2 S			400 mg S0, 2, 4, i posteriorment 200 mg cada 2 S o 400 mg cada 4S	25mg 2 cops per S o 50 mg/S		50 mg/mes	5 mg/kg administrats en perfusió iv a la S 0, 2 i 6, i posteriorment cada 8 S.		160 mg S 0 seguit de 80 mg cada 4 S	150 (o 300 mg)** a S0, 1, 2, 3, i seguit 150 o (300 mg)/mes començant a la S4	45 mg S0, 4, seguit de 45 mg cada 12S		
Preu tractament de manteniment*	12.859,79 €	10.930,92 €	11.573,9 €	11.855,69 €	9.143,44 €	9.515,07 €	9.143,44 €	12.894,65 €	14.501,01€	13.050,86€	11.890,84€	12.631,06€	6.598,09 € (13.196,18€)**	11.214,80 €

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2018 (gener 2019 per a biosimilars d'adalimumab i ixekizumab) (PVLnotificat+IVA4%-RD). En el cas d'etanercept i infliximab, el preu és PVL+IVA4% (no aplica el RD). S'ha fet servir el PVL notificat, excepte per etanercept Enbrel® i Erelzi® que no en disposen i s'ha utilitzat el PVL.

* Es fan els càlculs considerant la pauta d'etanercept 50 mg/S i la pauta de certolizumab 200 mg cada 2 S. Per al càlcul dels costos anuals d'infliximab s'ha considerat un pes estàndard de 75 kg, i no s'ha tingut en compte l'aprofitament de vials ni els costos d'administració d'hospital de dia.

** Pauta amb dosi de 300mg: per pacients que concomitantment tenen psoriasis en plaques de moderada a greu o que són responedors inadequats a anti-TNF. Per a la resta de pacients, la dosi recomanada és de 150 mg.

Bibliografia

- ¹ Gladman DD, Ritchlin C, et al. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018.
- ² Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for the treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(5):851-64.
- ³ Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [monografía a internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015.
- ⁴ Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de los Pacientes con Espondiloartritis. [[Monografía a internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2009
- ⁵ European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf
- ⁶ Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2012;64(2):66-70.
- ⁷ Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499–510.
- ⁸ Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano EF, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71.
- ⁹ Torre JC, Díaz del Campo P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2017; pii: S1699-258X(17)30231-0.
- ¹⁰ Ritchlin CT, Colbert RA, and Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(10):957-70.
- ¹¹ Gladman DD, Ritchlin C, et al. Treatment of psoriatic arthritis. In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018.
- ¹² Fernández JL, Juanola X, Cañete JD, Torre JC, García R, Queiro R, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011; 7(3): 179-88.

- ¹³ Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6):1020-6.
- ¹⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Otezla[®] (apremilast). EMEA/H/C/003746. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); novembre 2014 [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf
- ¹⁵ Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Lioté F, Díaz-González F, Van den Bosch F, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial *J Rheumatol.* 2016; 43(9):1724-34.
- ¹⁶ Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6):1065-73.
- ¹⁷ Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.*2015; 42(3):479-88.
- ¹⁸ Nash P, Ohson K, Walsh J, Delev N, Nguyen D, Teng L, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis* 2018 Jan 17. pii: annrheumdis-2017-211568. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568. [Epub ahead of print]
- ¹⁹ Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017 Aug;77(2):310-317.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.052. Epub 2017 Apr 14.
- ²⁰ European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf
- ²¹ Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Apremilast en el tractament de la psoriasi en plaques crònica de moderada a greu en pacients adults que no responen, tenen contraindicat o no toleren un altre tractament sistèmic, inclòs ciclosporina, metotrexat o psoralèn i llum ultravioleta A (PUVA). Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
- ²² Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CFT-MHDA). Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'apremilast en el tractament de la psoriasi en plaques crònica de moderada a greu en pacients adults que no responen, tenen contraindicat o no toleren un altre tractament

sistèmic, inclòs ciclosporina, metotrexat o psoralèn i llum ultravioleta A (PUVA). Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

²³ IDESCAT. Institut d'Estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya [citad febrer 2018]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/?lang=es>

²⁴ López-Estebarez JL, Zarco-Montejo P, Escalas-Taberner J, García-Rodríguez M, García-Llorente JF, García-Calvo C. Clinical management of psoriatic arthritis in Spain: the CALIPSO study. *Actas Dermasifiliogr.* 2010; 101(7):629-36.

²⁵ Torre JC, Díaz del Campo P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2017; pii: S1699-258X(17)30231-0.

²⁶ Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis;* 2015;0:1–12.

²⁷ Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1060–71.

²⁸ Informe de posicionamiento terapéutico d'apremilast (Otezla[®]) en psoriasis cutànea y artritis psoriàsica. PT-APREMILAST/V1/18122015. Madrid (Espanya): Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); desembre 2015 [citad gener 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-apremilast-Otezla.pdf>

²⁹ Apremilast for treating active psoriatic arthritis. (TA457). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); febrer 2017 [citad gener 2018]. Disponible a: <https://nice.org.uk/guidance/ta433>

³⁰ Apremilast 10mg, 20mg, 30mg tablets (Otezla[®]) (1053/15). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2015 [citad gener 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apremilast_Otezla_psoriatic_arthritis_FINAL_Ma_y_2015_REVISED_010615_for_website.pdf

³¹ Apremilast. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); desembre 2015 [citad gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0437_complete_Otezla_PsA-Dec-21-15_e.pdf

³² Fitxes tècniques de: Humira[®], Cimzia[®], Enbrel[®], Benepali[®], Erelzi[®], Simponi[®], Remicade[®], Flixabi[®], Inflectra[®], Taltz[®], Cosentyx[®], Stelara[®] [citad febrer 2018]. Disponibles a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124