

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast (Otezla®) en pacientes adultos con úlceras bucales asociadas a la enfermedad de Behçet (EB) que son candidatos para recibir tratamiento sistémico

IPT, 75/2022. VI

Fecha de publicación: 7 de septiembre de 2022

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis crónica multisistémica recurrente de etiología desconocida y vasos variables que incluye 4 síntomas mayoritarios: úlceras orales, úlceras genitales, lesiones cutáneas y lesiones oculares; y 5 síntomas minoritarios: artritis, úlceras gastrointestinales, epididimitis, lesiones vasculares y afectación del sistema nervioso central (SNC). Las úlceras orales suelen ser la primera y más frecuente manifestación de la EB. Las úlceras orales se caracterizan por un curso recurrente y remitente.

Las úlceras orales causan dolor intenso e interfieren con las actividades de la vida diaria, lo que lleva a una dieta y nutrición deficientes, pérdida de peso y enfermedad periodontal. La alteración de la ecología de la placa bacteriana y la respuesta inmune a los microorganismos orales habituales pueden empeorar la enfermedad periodontal. Además, el aumento de los estímulos microbianos orales en la EB puede desencadenar una mayor formación de úlceras orales en estos pacientes. El aumento de la enfermedad periodontal se ha asociado con empeoramiento y recurrencia de los síntomas sistémicos de la EB.

Las úlceras orales recurrentes no solo tienen un impacto en las actividades de la vida diaria, sino que también tienen un impacto sustancial en la calidad de vida (CdV) relacionada con la salud.

Los criterios de clasificación para el diagnóstico de EB fueron establecidos por el Grupo de Estudio Internacional (*International Study Group* (ISG) (ISGBD, 1990)). El diagnóstico de la EB se basa en la manifestación de ulceraciones orales recurrentes, más dos de los siguientes criterios: ulceración genital recurrente, lesiones oculares, lesiones cutáneas o prueba de patergia positiva (1).

Estos criterios están basados en que más del 95 % de los casos presentan úlceras orales de repetición; el resto de criterios permite diferenciar la enfermedad de Behçet de otras enfermedades que también presentan aftas recidivantes (2).

Las úlceras o aftas orales pueden deberse a una entidad frecuente en la población, la estomatitis aftosa o aftosis familiar recidivante. La infección herpética es otra causa frecuente. Las enfermedades que suelen presentar aftas orales son las hemopatías graves (p. ej. leucocitosis,

agranulocitosis), el eritema exudativo multiforme de *Stevens-Johnson*, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el lupus eritematoso sistémico (LES), la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Reiter y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además, los cáusticos, los antisépticos, la aspirina, el metotrexato y las sales de oro también producen aftas orales con relativa frecuencia (3).

La EB es más común desde el este de Asia hasta el Mediterráneo. En Turquía se detectan de 80 a 370 casos por 100.000 habitantes, mientras que la prevalencia es variable en otras zonas (de 13,5 a 35 por 100.000 habitantes en Japón, Corea, China, Irán, Irak y Arabia Saudita). En los países de América del Norte (Condado de Olmsted, Minnesota) y del norte de Europa, la prevalencia varía de 1 por 15.000 a 1 por 500.000, y las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia. Por lo general, la EB afecta a adultos jóvenes de 20 a 40 años de edad y se observa también baja frecuencia en niños. La enfermedad parece ser más grave en varones jóvenes de Medio o Lejano Oriente Asiático. La mayoría de los casos de EB son esporádicos, aunque se han notificado familias con múltiples miembros afectados, lo que se conoce como agrupación familiar: tener un pariente de primer grado con EB aumenta el riesgo de la enfermedad. Se ha descrito la aparición temprana de la enfermedad en generaciones sucesivas, la cual se conoce como anticipación genética (4). En España la prevalencia es de 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes (5).

En cuanto al tratamiento, actualmente no hay medicamentos autorizados para el tratamiento de la EB o cualquiera de sus manifestaciones en toda la Unión Europea (UE) mediante procedimiento centralizado a excepción de apremilast. El tratamiento de la EB es generalmente empírico y el fármaco de elección se basa en las manifestaciones clínicas específicas en cada paciente. El tratamiento de la afectación mucocutánea depende de la gravedad de la enfermedad. El tratamiento tópico con preparaciones de esteroides como acetónido de triamcinolona o betametasona, se usa a menudo para el tratamiento de úlceras orales. También se usan el gel de lidocaína y/o la clorhexidina, como tratamiento complementario.

Las guías EULAR (*European League Against Rheumatism*) recomiendan que la colchicina se considere primero como tratamiento de las úlceras bucales siempre que el perfil de seguridad y tolerabilidad lo permitan

Se recomienda valorar la azatioprina, la talidomida, α -interferón (IFN- α) y los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (etanercept, infliximab y adalimumab) o apremilast para pacientes cuyas lesiones continúan recurriendo a pesar del uso de colchicina (6).

Se recomienda hacer un seguimiento de la afectación emocional del paciente por si fuera necesario derivar al especialista adecuado; así como recomendarle el contacto con la organización de pacientes afectados con la misma enfermedad.

En ausencia de tratamiento, el pronóstico es grave debido a la afectación ocular que puede producir ceguera. Además, el riesgo de ruptura arterial es letal y los síntomas neurológicos pueden causar encefalopatía, lo que puede ocasionar una gran invalidez al paciente. El cuidado oftalmológico intensivo junto con un tratamiento inmunosupresor ha demostrado reducir la morbilidad en gran medida (7).

APREMILAST (OTEZLA®)

Apremilast (Otezla®) tiene autorizadas las siguientes indicaciones terapéuticas (8):

- Artritis psoriásica (APs):

Otezla, solo o en combinación con Fármacos 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 (Pso):

Otezla está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

En febrero de 2020 se aprobó una extensión de línea para la siguiente indicación huérfana:

- Enfermedad de Behçet:

Tratamiento de pacientes adultos con úlceras bucales asociadas a la enfermedad de Behçet (EB) que son candidatos para recibir tratamiento sistémico.

Otezla se presenta en comprimidos recubiertos con película de 10, 20 y 30 mg. La dosis recomendada de apremilast es de 30 mg por vía oral dos veces al día (BID), cada 12 horas aproximadamente (por la mañana y por la noche), sin restricciones de alimentos. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg/día e ir escalando la dosis hasta alcanzar la dosis recomendada tras una semana de tratamiento.

No es necesario el 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 gradual, hasta la dosis recomendada ajustada de 30 mg/24 horas.

El uso de apremilast está contraindicado en mujeres embarazadas.

Con respecto a la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado es similar al de otros inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) (8), siendo los trastornos gastrointestinales (TGI) la 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.

Hubo un mayor número de efectos adversos con apremilast frente a placebo, especialmente TGI, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda y artralgia.

Farmacología (9)

Apremilast es un inmunosupresor selectivo (código ATC: L04AA32).

Apremilast, una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la PDE4. Actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. PDE4 es específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPC, que a su vez regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de TNF- α , interleuquina-23 (IL-23), IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMPC modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como la IL-10. Estos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están implicados en la APs y en la Pso.

Tras su administración oral, la biodisponibilidad de apremilast es del 73 % y se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente a las 2,5 h (T_{max}). La administración conjunta con alimentos no parece alterar su farmacocinética. Apremilast se metaboliza de forma extensa, a través de rutas metabólicas mediadas por citocromos (CYP), además de otras rutas no mediadas por los mismos. El principal CYP involucrado es el CYP3A4, y 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 (1, 9)

La eficacia y seguridad de apremilast se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (RELIEF BCT-002) en pacientes adultos con EB activa con úlceras bucales. Los pacientes incluidos debían tener ≥ 18 años, diagnóstico EB de acuerdo con los criterios del ISG, úlceras orales con una recurrencia de al menos 3 episodios en los últimos 12 meses (incluyendo úlceras orales en la visita inicial). Éstas, debían haber sido tratadas previamente con al menos un medicamento no biológico (corticoides tópicos o terapia sistémica). Un candidato a terapia sistémica era un sujeto calificado por el investigador como alguien cuyas úlceras mucocutáneas se consideraban inapropiadas para la terapia tópica en función

de la gravedad de la enfermedad y la extensión del área afectada, o cuyas úlceras orales no podían controlarse adecuadamente por vía tópica.

No se permitió ningún tratamiento concomitante para la EB. Se excluyó a pacientes con EB con afectación activa grave de los órganos principales como SNC (meningoencefalitis), respiratorio (aneurisma de la arteria pulmonar) o vascular (tromboflebitis) que requirieran terapia biológica.

La población del estudio cumplió con los criterios ISG para la EB, con antecedentes de lesiones de la piel (98,6 %), úlceras genitales (90,3 %), manifestación musculoesquelética (72,5 %), ocular (17,4 %), del SNC (9,7 %) o GI (9,2 %), epididimitis (2,4 %) y afectación vascular (1,4 %).

La variable principal fue el área bajo la curva (AUC) para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12 (AUC_{W0-12}).

Las variables secundarias fueron:

- Tasa de respuesta completa para las úlceras orales en la semana 12. Una respuesta completa se definió como la proporción de sujetos que no tenían úlceras orales.
- Cambio en el dolor de las úlceras orales medido por la escala visual analógica (EVA) desde el inicio hasta la semana 12.
- Tasa de respuesta completa para las úlceras genitales en la semana 12 para los sujetos que tenían úlceras genitales al inicio del estudio. Una tasa de respuesta completa se definió como la proporción de sujetos sin úlceras genitales.
- Cambio en el dolor de las úlceras genitales, medido por EVA (escala visual analógica), desde el inicio hasta la semana 12 en sujetos que tenían úlceras genitales inicialmente.
- Cambio en la actividad de la enfermedad medida mediante: i) las escalas de actividad actual de la EB (Behçets Disease Current Activity Index form [BDCAF]) desde el inicio hasta la semana 12, incluyendo la puntuación del Behçet's Disease Activity Index (BDAI) ; ii) la percepción del paciente de la actividad de la enfermedad (Behçet's Syndrome Activity Score [BSAS]); iii) la percepción general del médico de la actividad de la enfermedad y el cuestionario de calidad de vida de la EB (BDQoL).

Como criterios de valoración adicionales se incluyeron la seguridad, estudios farmacocinéticos / farmacodinámicos (PK / PD) exploratorios y objetivos de farmacogenética.

Un total de 207 pacientes con EB fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir apremilast 30 mg BID (n = 104) o placebo (n = 103) durante 12 semanas (fase controlada con placebo). Un total de 179 pacientes (86,5 %) completaron esta fase. La mayoría de estos (178; 86%) entraron en la fase de tratamiento activo (semanas 12 a 64) y recibieron apremilast 30 mg BID. La edad de los pacientes osciló de 19 a 72 años, con una media de 40 años. La duración media de la EB fue de 6,84 años. Todos los pacientes tenían antecedentes de úlceras bucales recurrentes, con al menos 2 úlceras bucales en la visita de selección y aleatorización: la media de los recuentos iniciales de úlceras

bucales fue de 4,2 y 3,9 en los grupos de apremilast y placebo, respectivamente.

Medida de úlceras bucales

La toma de apremilast 30 mg BID se tradujo en una mejoría estadísticamente significativa del número de úlceras bucales, como lo demostró la AUC_{W0-12}, con una reducción relativa del 42 % (p < 0,0001), en comparación con el placebo.

Se observó mejoría en distintas variables de respuesta clínica para las úlceras bucales en la semana 12.

Tabla 1. Respuesta clínica de úlceras bucales en la semana 12 en RELIEF (población ITT)

Variable ^a	Placebo N=103	Apremilast 30 mg 2 v/d N = 104
AUC ^b para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12 (IM)	Media de los MC 222,14	Media de los MC 129,54 Diferencia de medias -92,60 (-130,59,-54,60) p<0,0001
Cambio desde el inicio en el dolor de úlceras bucales, medida mediante VSA ^c en la semana 12 (MMRM)	Media de los MC -18,7	Media de los MC -42,7 p<0,0001
Proporción de sujetos que logran la resolución de úlceras bucales en la semana 6, y que permanezcan sin úlceras bucales en cada visita durante al menos 6 semanas adicionales en la fase de tratamiento controlado con placebo de 12 semanas	(5) 4,9%	(31) 29,8% Diferencia de proporciones ajustada 25,1% (15,5, 34,6) p<0,0001
Mediana del tiempo (semanas) para la resolución de la úlcera bucal durante la fase de tratamiento controlado con placebo	8,1 semanas	2,1 semanas
Proporción de pacientes con respuesta completa a la úlcera bucal en la semana 12 (NRI)	22,3 %	52,9 % Diferencia de proporciones ajustada 30,6 (18,1,43,1) p<0,0001
Proporción de pacientes con respuesta parcial a la úlcera bucal ^d en la semana 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = intención de tratar; MC = mínimos cuadrados; IM = imputación múltiple; MMRM = modelo de efectos mixtos para medidas repetidas; NRI = imputación de falta de respuesta; 2 v/d = dos veces al día.

^ael valor de p <0,0001 para todos apremilast frente a placebo

^bAUC = área bajo la curva.

^cVSA = escala visual analógica; 0 = sin dolor, 100 = peor dolor posible.

^d Respuesta parcial a la úlcera bucal = número de úlceras bucales reducidas en $\geq 50\%$ tras el inicio (análisis exploratorio); valor p nominal - $< 0,0001$

De los 178 pacientes que entraron en la fase activa, 143 (80,3 %) completaron la semana 64, 75/95 (78,9 %) del brazo apremilast 30 mg dos veces al día y 68/83 (81,9 %) del brazo placebo. En el grupo de tratamiento con apremilast se observó una reducción significativa en el número medio ($p \leq 0,0015$) y el dolor ($p \leq 0,0001$) de úlceras bucales en comparación con el grupo con placebo en cada visita, ya desde la semana 1 y hasta la semana 12. Entre los pacientes que fueron tratados de manera continua con apremilast y permanecieron en el estudio, la mejoría en el número y dolor de las úlceras bucales se mantuvo hasta la semana 64.

Las proporciones de pacientes con respuesta completa y respuesta parcial de úlceras bucales se mantuvieron hasta la semana 64 para los pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast y que permanecieron en el estudio (53,3 % y 76,0 %, respectivamente).

Mejoras en la actividad general de la enfermedad de Behçet

El tratamiento con apremilast 30 mg BID, frente a placebo, se tradujo en una reducción significativa de la actividad general de la enfermedad, como lo pusieron de manifiesto las diferentes variables: el cambio medio con respecto al inicio en la semana 12 en el BSAS (diferencia de medias -11,94 (-16,20,-7,67, $p < 0,0001$) y el BDCAF (BDCAI $p \leq 0,0335$); la percepción del paciente de la actividad de la enfermedad ($p < 0,0001$); y la percepción general del médico de la actividad de la enfermedad ($p < 0,0001$).

Entre los pacientes originalmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día que permanecieron en el estudio, las mejoras (cambio medio desde el inicio) tanto en el BSAS como en el BDCAF se mantuvieron en la semana 64. En los sujetos que pasaron del grupo placebo a apremilast, el cambio en el BSAS desde el inicio fue similar al cambio observado en los pacientes originalmente tratados con apremilast.

Mejoras en la calidad de vida

Apremilast 30 mg BID, en comparación con placebo, se tradujo en una mejora significativamente mayor de la CdV en la semana 12, medida con la escala BDQoL (diferencia de medias -3,5 frente a 0,5 respectivamente ($p = 0,0003$)). Entre los pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg BID que permanecieron en el estudio, la mejora de la QoL en la EB se mantuvo en la semana 64.

Los resultados de los análisis de sensibilidad realizados muestran que el grupo tratado con apremilast tenía un menor AUCw0-12 para el número de úlceras orales comparado con el grupo placebo; y esta diferencia es estadísticamente significativa.

El estudio BCT-001 fue un estudio de soporte de fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos con apremilast para el tratamiento de la EB. El estudio consistió en 4 fases: una fase previa a la aleatorización de 3 meses; una fase de tratamiento de 12

semanas controlada por placebo; una fase de extensión ciega de 12 semanas; y una fase de seguimiento observacional de 4 semanas después del tratamiento.

Se permitió la reducción de la dosis tras el período de titulación de la dosis (a partir del día 8).

Se seleccionaron 111 pacientes de un total de 238 sujetos, siendo excluidos 127 por no cumplir con los criterios de selección.

Los criterios de inclusión principales fueron: sujetos ≥ 18 años de edad en el momento de firmar el formulario de consentimiento informado cumpliendo los criterios del ISG para la EB en el momento del diagnóstico; úlcera activa en el período de 28 días previo a la aleatorización; 2 o más úlceras orales sin implicación de órganos mayores en la EB.

La fase de tratamiento o fase principal comprendió desde el día 1 a la semana 12 (día 85) y la fase de extensión abarcó desde la semana 12 (día 86) a la semana 24 (día 169).

Los 111 pacientes seleccionados fueron aleatorizados 1:1 para recibir apremilast 30 mg BID ($n = 55$) o placebo ($n = 56$) en la fase principal o de tratamiento.

La variable principal del estudio fue el número de úlceras orales en la semana 12 (día 85).

Las variables secundarias del estudio fueron:

- Respuesta de la úlcera (proporción de sujetos sin úlcera oral (respuesta completa)), o cuyas úlceras orales se redujeron en $\geq 50\%$ (respuesta parcial) desde el día 1 hasta la semana 12 (día 85).
- Cambios desde el inicio en el dolor de las úlceras orales, según la VSA en la semana 12 (día 85).
- AUC85: área bajo la curva del número total de úlceras orales y genitales en el día 85.
- Cambios en la actividad de la enfermedad y medidas de QoL en la semana 12 (día 85).

En el análisis primario de intención de tratar (ITT) se observó una reducción del número de úlceras orales en el día 85 en relación con el valor inicial en el brazo de apremilast frente al brazo de placebo de -1,6 (IC 95 % -2,4, -0,9) ($p < 0,0001$). La mejoría de todas las variables secundarias en las úlceras orales también demostró un efecto favorable estadísticamente significativo del tratamiento con apremilast en relación con el placebo. En la semana 12, el valor medio de AUCw0-12 de mínimos cuadrados para el número de úlceras orales fue de 67,74 y 157,82 en el brazo de tratamiento y en el brazo de placebo, respectivamente (diferencia de medias -90,07 (-125,32,-54,82) nominal $p < 0,0001$). En la semana 12, hubo una disminución de más de 2 veces mayor respecto al valor inicial en las puntuaciones de la VSA en el brazo de apremilast en comparación con placebo (-44,7 v -16,0, p nominal $< 0,0001$). La actividad de la enfermedad y las medidas de QoL mejoraron significativamente en la semana 12 en el grupo de apremilast en comparación con el grupo placebo para BSAS, BDCAF, BDQoL y *Medical Outcome Study Short form 36-Item Health Survey, Version 2* (encuesta de salud de los resultados médicos del estudio en su fase corta SF-36v2).

Tabla 2. Resumen del recuento de úlceras orales en el día 85: análisis primario y análisis de sensibilidad planificados

	Placebo	APR 30 BID
ITT Population; LOCF		
n ^a	56	55
Baseline mean (SD)	2.9 (1.12)	2.7 (0.84)
Day 85 mean (SD)	2.1 (2.58)	0.5 (1.03)
Analysis^b		
LS mean (SE)	2.0 (0.28)	0.4 (0.28)
2-sided 95% CI for LS mean	(1.5, 2.6)	(0.0, 1.0)
Difference [apremilast - placebo] in LS means (2-sided 95% CI)	-	-1.6 (-2.4, -0.9)
2-sided p-value	-	< 0.0001
PP Population; LOCF (sensitivity analysis)		
n ^a	48	52
Baseline mean (SD)	3.0 (1.16)	2.7 (0.83)
Day 85 mean (SD)	2.2 (2.67)	0.4 (0.72)
Analysis^b		
LS mean (SE)	2.1 (0.29)	0.3 (0.29)
2-sided 95% CI for LS mean	(1.5, 2.7)	(0.0, 0.8)
Difference [apremilast - placebo] in LS means (2-sided 95% CI)	-	-1.8 (-2.6, -1.0)
2-sided p-value	-	< 0.0001
Day 85 Completers (sensitivity analysis)^c		
n ^a	45	49
Baseline mean (SD)	3.0 (1.14)	2.7 (0.86)
Day 85 mean (SD)	2.1 (2.80)	0.5 (1.08)
Analysis^b		
LS mean (SE)	2.1 (0.33)	0.5 (0.32)
2-sided 95% CI for LS mean	(1.4, 2.7)	(0.0, 1.1)
Difference [apremilast - placebo] in LS means (2-sided 95% CI)	-	-1.6 (-2.5, -0.8)
2-sided p-value	-	0.0004

APR 30 BID = apremilast 30 mg dos veces al día; ANCOVA = análisis de covarianza; BID = dos veces al día; CI = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar; LOCF = última observación llevada a cabo; LS = mínimos cuadrados; PP = por protocolo; SD = desviación estándar; SE = error estándar de la media.

^a Se incluyeron sujetos con un valor basal y al menos un valor post basal

^b Basado en un modelo ANCOVA para el número de úlceras en el día 85, con grupo de tratamiento y genero como factores y número de úlceras basales como covariable. El límite más bajo del intervalo de confianza IC 95% de la media de mínimos cuadrados se mostró como (0.0) si la estimación del modelo era negativa.

^c Se incluyeron sujetos con un valor basal y evaluación del día 85.

Seguridad (1, 9)

La mayoría de los efectos adversos que aparecieron con el tratamiento durante el período controlado con placebo en ambos ensayos fueron de intensidad leve a moderada.

Efectos adversos de especial interés (1).

Los acontecimientos adversos de especial interés incluyeron: diarrea, ideación y comportamiento suicida, neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardíacos mayores e infecciones oportunistas.

Diarrea

La frecuencia de diarrea en el estudio BCT-001 fue menor para los brazos placebo y apremilast (3,6 % y 21,8 %) que en el estudio BCT-002 (20,4 % y 41,3 %).

En el estudio BCT-002 no se encontró una mayor incidencia de diarrea con una exposición más prolongada a apremilast. Un 31,7% de los pacientes del grupo de tratamiento experimentaron diarrea frente a un 17,5% del grupo placebo.

Ideación y comportamiento suicida

No se notificaron acontecimientos adversos asociados al tratamiento de ideación o comportamiento suicida durante el curso del estudio BCT-001 o BCT-002.

Tumores malignos

En el estudio BCT-002, no se notificaron tumores malignos durante el período controlado con placebo pero sí durante el período de exposición a apremilast: 1 caso de cáncer de mama y 1 caso de cáncer de endometrio. El caso de cáncer de mama no se relacionó con el tratamiento, mientras que el investigador sí que relacionó el caso de cáncer de endometrio con el tratamiento, aunque por la edad del paciente (69 años) y la corta duración de la exposición, la probabilidad de una relación entre la exposición a apremilast y el carcinoma endometrial es baja.

No se informaron tumores malignos en el Estudio BCT-001.

Acontecimientos adversos cardíacos mayores

Los acontecimientos adversos cardíacos mayores (MACE), definidos como muerte súbita no presenciada, muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal, no fueron notificados en ninguno de los estudios.

Vasculitis

No se notificaron casos de vasculitis en ningún estudio.

Infecciones oportunistas

En el estudio BCT-002, no se notificaron infecciones oportunistas durante el período controlado con placebo.

En el estudio BCT-001, 4 sujetos experimentaron infecciones oportunistas que fueron graves y / o provocaron la interrupción del tratamiento durante el período de exposición a apremilast (linfadenitis tuberculosa, infección por micobacterias atípicas y 2 casos de herpes zoster).

Cambio de peso y disminución del apetito

En la fase controlada por placebo del estudio BCT-001, 1/56 (1,8 %) de los pacientes con placebo tuvieron un acontecimiento adverso asociado al tratamiento con disminución del apetito y 5/55 (9,1 %) de los pacientes con apremilast.

En el período de placebo del estudio BCT-002, ningún sujeto experimentó una disminución del apetito con placebo frente a 2/104 (1,9 %) en el grupo de apremilast. En el período de exposición a apremilast para el estudio BCT-002, un total de 15/187 (8,0 %) pacientes experimentaron una disminución del apetito.

En ambos estudios, una proporción ligeramente mayor de pacientes tratados con apremilast experimentó pérdida de peso durante el período controlado con placebo (35,8 % en el brazo de placebo versus 46 % en el de apremilast) en el estudio BCT-001 y 33,3 % (placebo) frente a 41,8 % (apremilast) en el ensayo clínico fase III.

Acontecimientos adversos graves

No hubo muertes en ninguno de los estudios. Durante la fase controlada por placebo de ambos estudios, los acontecimientos adversos graves (AAG) fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

Estudio BCT-001

En la fase controlada con placebo, 3 pacientes en el brazo de placebo y 2 pacientes en el brazo de apremilast experimentaron AAG. En el grupo de placebo, 2 pacientes presentaron una exacerbación del síndrome de Behçet y 1 paciente experimentó pirexia. En el brazo de tratamiento, un paciente experimentó diplejía de grado 4 y 1 paciente, con antecedente de hemorroides, presentó dos AAG: fisura anal y hemorroides. Ninguno de los AAG en el grupo de tratamiento se consideró relacionado con apremilast. El paciente con diplejía no tuvo recurrencia de ésta después de la reexposición a apremilast.

En el período de exposición a apremilast, 5 sujetos reportaron AAG en el brazo apremilast/apremilast y 1 paciente en el brazo placebo/apremilast. Se notificó la exacerbación de la EB en 2 pacientes en el brazo apremilast/apremilast y en 1 paciente en el brazoplacelo/apremilast. Se sospechó que la gripe notificada en 1 paciente en el primer brazo APR30 / APR30 estaba relacionada con apremilast. Ninguno de los otros AAG en pacientes expuestos a apremilast se consideró relacionado con el fármaco.

Estudio BCT-002

En la fase controlada por placebo del estudio BCT-002, se notificaron AAG en 4 (3,9 %) pacientes en el brazo de placebo y 3 (2,9 %) pacientes en el brazo de apremilast. Los AAG notificados en el brazo de tratamiento con apremilast fueron exacerbación del síndrome de Behçet (1), migraña (1) y lesión de tejidos blandos (1).

En el período de exposición a apremilast, se notificó al menos 1 AAG para 7 pacientes adicionales en el brazo apremilast/apremilast y 7 en el brazo placebo/apremilast. Durante el período de exposición a apremilast, se notificaron dos casos de síndrome de Behçet y 2 casos de apendicitis.

Los siguientes AAG ocurrieron una vez en pacientes expuestos a apremilast, ya sea en la fase controlada con placebo como en el estudio de extensión abierta: trombosis arterial y miositis isquémica; tuberculosis de ganglios linfáticos; infección de herpes; cáncer de mama; cáncer endometrial; bronquitis; luxación articular; migraña; lesión de tejidos blandos; pancreatitis aguda; colitis infecciosa, estenosis vaginal, neuronitis vestibular y accidente de tráfico con fractura de tibia. Se sospechó que los AAG de tuberculosis ganglionar notificados en el brazo apremilast/apremilast, y el herpes zoster y el cáncer de endometrio notificados en el brazo placebo/apremilast estuvieron relacionados con apremilast.

En los estudios BCT-001 y BCT-002, se produjeron AAG asociados al tratamiento que condujeron a la retirada del fármaco en 10 (6,3 %) sujetos en el grupo de tratamiento con placebo y 7 (4,4 %) sujetos en el grupo de tratamiento

durante el período controlado con placebo. La EB / exacerbación de la EB provocó la retirada del fármaco en 5 (3,1 %) sujetos en el grupo de tratamiento con placebo y 1 (0,6 %) en el grupo de tratamiento. Las náuseas llevaron a la retirada del fármaco en 3 (1,9 %) sujetos en el grupo de tratamiento (ninguno en el grupo placebo).

Durante el período de exposición a apremilast, se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que condujeron a la retirada de fármacos en 23 (8,0 %) sujetos. Los únicos acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la retirada de fármacos que ocurrieron en más de 1 sujeto fueron la exacerbación de la EB, náuseas y diarrea.

Poblaciones especiales.

Ningún participante en el estudio BCT-001 tenía más de 65 años y solo 7 pacientes en el estudio BCT-002 tenían más de 65 años.

No se evaluó la seguridad de apremilast en los pacientes con APs, psoriasis o con EB e insuficiencia hepática (IH).

En los estudios clínicos de APs, de psoriasis o de EB, el perfil de seguridad observado en los pacientes con insuficiencia renal (IR) leve fue comparable al de los pacientes con función renal normal. No se evaluó la seguridad de apremilast en los pacientes con APs, con psoriasis o con EB y con IR moderada o grave en los estudios clínicos (9).

Seguridad relacionada con las interacciones farmacológicas y otras interacciones.

No hubo notificaciones de acontecimientos adversos relacionados con la medicación por interacciones farmacológicas en ninguno de los estudios.

El perfil de seguridad de apremilast en el entorno de pre-autorización es similar al observado durante el desarrollo para las indicaciones de psoriasis y APs.

Experiencia post comercialización

Otezla® (apremilast) se autorizó por primera vez en la UE el 15 de enero de 2015.

Según la experiencia post-comercialización, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pueden tener un mayor riesgo de complicaciones de diarrea, náuseas y vómitos de carácter grave.

DISCUSIÓN

Apremilast es el primer inhibidor de la PDE4 autorizado en tres indicaciones: el tratamiento de la psoriasis en placa crónica, de la APs y tratamiento de pacientes adultos con úlceras bucales asociadas a la EB candidatos a recibir tratamiento sistémico.

Para apoyar la extensión de indicación e incluir el tratamiento de pacientes con la enfermedad de la EB, el titular de autorización de comercialización (TAC) realizó 2 estudios clínicos:

Estudio BCT-001, un estudio de soporte, de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos seguido de una extensión de tratamiento activo para evaluar la eficacia y seguridad de apremilast en el tratamiento de la EB.

Estudio BCT-002, un estudio pivotal, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de apremilast en el tratamiento de sujetos con EB activa.

En ambos estudios, los sujetos seleccionados fueron asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir apremilast 30 mg BID (grupo de tratamiento) o placebo. Dado que la incidencia y la gravedad de EB difieren entre hombres y mujeres, la asignación al azar se estratificó por sexo para minimizar el desequilibrio entre los 2 grupos de tratamiento.

Se observó un efecto favorable en la reducción del número y el dolor de las úlceras asociadas con la EB. En el estudio BCT-002 se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en el AUC_{w0-12} del número de úlceras orales en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo. También se observó una reducción significativa en el número de úlceras orales en cada visita hasta la semana 12 y se corroboró con una reducción significativa en el dolor y una tasa de respuesta completa más alta en cada visita. Los beneficios en las medidas de las úlceras orales fueron acompañados por mejoras en las medidas de actividad de la enfermedad que evaluaron otras manifestaciones de la EB, y mejoras en la percepción general de la actividad de la enfermedad y en el nivel de incomodidad notificado por médicos y pacientes. Las mejoras en las medidas de las úlceras orales y las medidas de actividad de la enfermedad dieron como resultado mejoras clínicamente significativas en la QoL de la EB notificadas por los pacientes, que incluyeron una evaluación de las restricciones relacionadas con la enfermedad en las actividades del sujeto y la respuesta emocional del sujeto a estas restricciones. El beneficio del tratamiento también fue respaldado por mejoras significativamente mayores en la QoL relacionada con la salud.

El mantenimiento del efecto se demostró en la fase de tratamiento activo de 52 semanas.

Los datos de eficacia del estudio BCT-001 apoyaron aún más el efecto del tratamiento de apremilast en pacientes con EB.

Durante los ensayos pivotaes se observó la máxima mejoría en las primeras 12 semanas del tratamiento para la EB.

Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento de forma periódica. Se debe reconsiderar el tratamiento si un paciente no muestra indicios de beneficio terapéutico una vez transcurridas las primeras 12 semanas.

El análisis de todos los datos de seguridad disponibles de sujetos, tanto de las indicaciones aprobadas de APs y psoriasis, como de aproximadamente 300 pacientes con EB, incluidos 124 pacientes con al menos 52 semanas de exposición, proporciona evidencia de un perfil de seguridad

aceptable para el uso de apremilast en pacientes adultos con úlceras orales asociadas a EB candidatos para terapia sistémica.

Los resultados de eficacia indican que la proporción de pacientes con al menos una manifestación nueva de EB, recurrente o que supuso empeoramiento fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de apremilast en cada visita hasta la semana 12 (fase controlada con placebo). Las manifestaciones relacionadas con la piel, la artritis y la uveítis también ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de placebo. Excepto en la visita de la semana 4, las manifestaciones del SNC fueron más frecuentes en el grupo de placebo. Ningún paciente en ninguno de los grupos presentó manifestaciones vasculares. Los TGI ocurrieron con mayor frecuencia en todos los puntos temporales (semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12) en pacientes tratados con apremilast, lo cual no es inesperado ya que estos son los efectos adversos más comúnmente notificados. La incidencia de AAG fue comparable entre los grupos de tratamiento y no hubo hemorragias gastrointestinales durante el estudio BCT-002.

El resumen de las reacciones adversas de la ficha técnica se actualiza para cambiar la frecuencia de las reacciones adversas "infección del tracto respiratorio superior" y "dolor de cabeza" de "frecuente" a "muy frecuente".

No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso/momento evolutivo de la enfermedad.

Para el tratamiento de las úlceras orales, no se dispone de alternativas eficaces y que al mismo tiempo sean totalmente seguras.

Las alternativas disponibles incluyen:

- Solución oral de tetraciclina que no se debe ingerir tras el enjuague y no se debe emplear en niños menores de 12 años ni en embarazadas, para evitar el ennegrecimiento de los dientes.

- Sucralfato en enjuagues cuya duración del tratamiento puede ser de hasta 3 meses.

- Carbenoxolona tópica bucal para úlceras leves, bencidamina tópica bucal en casos moderados y clorhexidina tópica bucal como antiséptico. Se dispone de combinaciones farmacológicas útiles compuestas de antiséptico, corticoide y anestésico. No se ha visto eficacia en el uso de corticoides tópicos.

- Prednisona oral, la cual suprime las aftas orales y genitales, pero puede requerirse una dosis superior a 30 mg/día, con el consiguiente riesgo de hipercortisolismo.

- Pentoxifilina 400 mg cada 8h, de segunda elección en las aftosis de carácter ligero-moderado en los pacientes que no toleran la colchicina o en los que ésta no es suficientemente eficaz.

- Colchicina a dosis de 1-2 mg/día suele ser bien tolerada y es útil sobre todo en la prevención. Actúa disminuyendo la frecuencia y severidad de las aftosis bucales y genitales, aunque raramente se produce una curación completa de las mismas.

- Penicilina benzatina, asociada con colchicina y/o IFN- α -2b se han mostrado eficaces en las alteraciones mucocutáneas.

- Azatioprina 2,5 mg/kg/día o el metotrexato a dosis de 7,5 a 15 mg semanales disminuyen el número y frecuencia de aftas bucales.

Como segunda elección,

- Anti-TNF- α (infliximab, etanercept y adalimumab) podrían ser una alternativa, aunque se requieren estudios más amplios.

- El IFN- α - 2a se ha utilizado para casos refractarios.

- Talidomida es muy útil para controlar las lesiones aftosas orales asociadas a EB, pero presenta graves efectos secundarios que dificultan su utilización. A veces puede reactivar las lesiones de eritema nodoso. Generalmente, al suspender el fármaco se reactivan las lesiones mucocutáneas. Dado su alto poder teratogénico y su toxicidad, su uso en la EB estaría restringido a pacientes con resistencia a otros tratamientos.

- Dapsona se ha utilizado con respuesta favorable, pero limitada a las manifestaciones mucocutáneas, en los casos de aftosis recidivantes orales. Es un fármaco para utilizar sólo cuando otros hayan fracasado por el riesgo de metahemoglobinemia y alteración de la función hepática y renal (2).

Todas las alternativas terapéuticas citadas disponen de limitada evidencia de eficacia en el manejo de las úlceras orales asociadas a EB y no se encuentran autorizadas para el tratamiento de las úlceras orales en la EB.

La falta de datos comparativos directos entre apremilast y otros tratamientos activos (sistémicos convencionales) supone una limitación para poder caracterizar la eficacia relativa de apremilast frente a las alternativas existentes en la actualidad (2, 10, 11, 12).

Autores del Grupo Cochrane de Salud Oral realizaron una revisión de los estudios existentes hasta 2013 y no hubo pruebas suficientes para apoyar o refutar el uso de cualquiera de las intervenciones incluidas con respecto al dolor, la duración del episodio o la frecuencia del episodio asociado con úlceras orales, ni con la seguridad de las intervenciones (12).

Por lo tanto, apremilast 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 convencional no sea la mejor opción terapéutica.

CONCLUSIÓN

Debido a la naturaleza recurrente de las úlceras orales, los pacientes con EB requieren tratamiento prolongado. Las úlceras orales son un síntoma común asociado a la EB, y pueden ser resistentes a los tratamientos tópicos y sistémicos de uso común. Apremilast es actualmente una alternativa terapéutica para pacientes con EB.

Las guías EULAR recomiendan la colchicina como tratamiento de primera línea de las úlceras bucales siempre que el perfil de seguridad y tolerabilidad lo permitan.

Dichas guías también recomiendan considerar medicamentos como la azatioprina, talidomida, IFN- α o anti-TNF- α (etanercept, infliximab y adalimumab) o apremilast para pacientes seleccionados cuyas lesiones continúan recurriendo a pesar del uso de colchicina, sin que haya autorizados en la actualidad otros medicamentos en la misma indicación.

Apremilast es el primer inhibidor de la PDE4 autorizado en el tratamiento de úlceras orales en pacientes adultos con EB. En base al perfil de eficacia y seguridad observado hasta la fecha y dadas las limitaciones de los tratamientos actuales, apremilast constituye una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, siendo necesaria la elección entre apremilast y las alternativas disponibles en segunda línea de manera individualizada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **OTEZLA**[®] (apremilast) en el tratamiento de pacientes adultos con úlceras bucales asociadas a la enfermedad de Behçet (EB) que son candidatos para recibir tratamiento sistémico.*

REFERENCIAS

1. Variación del EPAR de Apremilast. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/otezla-h-c-003746-ii-0029-epar-assessment-report-variation.pdf> Acceso: 15/05/2020.
2. Calvo Catalá J, Baixauli Rubio A, et al. Enfermedad de Behçet. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR 2013. Capítulo 23: 495 -516.
3. Graña Gil J, Sanchez Meizoso M.O, et al. Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial de la enfermedad de Behçet. Rev Clin Esp 2002;202(1):20-3.
4. Ellison L Smith, Yusuf Yazici, et al. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome. Up to date. Feb 14, 2020.
5. García-Palenzuela R, Graña Gil J, et al. Actualización de la enfermedad de Behçet. A propósito de 2 casos en atención primaria. Medicina de Familia-Semergen 2012; 38(1): 33-39.
6. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:808-818.
7. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=703&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Behcet&Disease_

Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Behcet&title=Enfermedad%20de%20Beh%20et&search=Disease_Search_Simple

8. Spina D. PDE4 inhibitors: current status. British Journal of Pharmacology (2008) 155, 308–315.
9. Ficha técnica de Apremilast. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf. Acceso: 15/05/20.
10. Ficha técnica de Prednisona Cífa 30 mg comprimidos EFG. Disponible en: www.aemps.es/cima.
11. Ficha técnica de Sandimmun Neoral 100 mg cápsulas blandas ® (ciclosporina). Disponible en: www.aemps.es/cima.
12. Taylor J, Bruckelhurst P, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behcet's disease. Cochrane Systematic Review - Intervention - Protocol Version published: 10 March 2014.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de las Islas Baleares

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Patología Digestiva, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Asociación Española de la Enfermedad de Behçet han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la RevalMed SNS.