

APREMILAST

Otezla® comp 10/20/30 mg C/27
Otezla® comp 30 mg C/56

PVL: 313,08 €
PVL: 649,35 €

Laboratorio: Celgene Europe Ltd

Solicitado por: -----

Fecha solicitud: 29/04/2016

para: Tratamiento de 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).

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 27/09/2016

- ☐ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☐ Uso restringido (ver comentario)
- ☒ Se desestima para su uso en el HURH
- ☐ A valorar por Director Gerente

Comentario: En el hospital ya se dispone de terapia biológica, con amplia experiencia de uso y eficacia demostrada para el tratamiento de estos pacientes y aunque aún no hay datos comparativos directos, la eficacia de la terapia biológica parece ser superior a la de apremilast. Por otro lado, en los ensayos clínicos pivotaes se incluyeron pacientes candidatos a terapia sistémica clásica, y dado que apremilast se comparaba frente a placebo, se desconoce incluso su eficacia relativa frente a tratamientos sistémicos clásicos o fototerapia. En relación a su seguridad, la frecuencia de efectos adversos fue numéricamente superior con apremilast que con etanercept en un ensayo clínico comparativo aún sin publicar y además se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo. Respecto al coste, es muy superior al de la terapia sistémica clásica e incluso superior al del tratamiento con dos fármacos biológicos de los que ya se disponen especialidades biosimilares (infliximab y etanercept).

GENERALIDADES

Apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). La inhibición de la PDE4 da como resultado el aumento intracelular de los niveles de AMP cíclico, modulando la expresión de citokinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF]- α , interleukina [IL]-23, IL-17, entre otras). El AMPc también regula los niveles de ciertas citokinas antiinflamatorias, como la IL-10. Se postula que estos mediadores pro y anti-inflamatorios están involucrados en la patogénesis de la psoriasis y artritis psoriásica. Es el primer medicamento de su grupo farmacológico aprobado en estas dos indicaciones.

La psoriasis es una enfermedad multifactorial, inflamatoria, crónica de la piel que se estima afecta a un 2,5% de la población mundial. Se piensa que tiene un origen autoinmune, aunque su etiología exacta no es del todo conocida. Se ha demostrado una predisposición genética, sobre la cual actuarían diversos factores ambientales. La forma clínica más frecuente (80%) es la psoriasis en placas. Otras localizaciones que pueden verse afectadas son las articulaciones, las uñas y las mucosas. En cuanto al grado de severidad, la mayoría de los pacientes presentan una afectación leve, con un 24% de formas moderadas y 9% de formas graves.

Con respecto al tratamiento, existen dos modalidades: el tratamiento tópico, reservado para formas leves o asociado a terapias sistémicas en las formas de mayor gravedad, y el tratamiento sistémico (metotrexato, retinoides, ciclosporina) o psoraleno y luz ultravioleta (PUVA). Para el tratamiento de las formas moderadas a graves (definidas como PASI>10 y/o afectación de superficie corporal BSA>10 y/o afectación importante de calidad de vida DLQI>10) se utilizan tratamiento sistémicos, entre los que están la fototerapia, fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretina) y en una segunda línea, agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab).

Apremilast se administra por vía oral. Para reducir el riesgo de síntomas gastrointestinales es necesario hacer una escalada de dosis al inicio del tratamiento hasta alcanzar una posología de 30 mg cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) se reduce la dosis de mantenimiento a 30 mg una vez al día. Apremilast se metaboliza principalmente por el CYP3A4, por lo que no se recomienda utilizar con inductores potentes del CYP3A4. Su uso está contraindicado en embarazo, se

ha observado en ratones y monos pérdida embriofetal, disminución de peso y retraso en osificación a dosis superiores a la máxima autorizada.

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

A nivel nacional el IPT publicado por la AEMPS lo sitúa, en base al modesto perfil de eficacia, como una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas. Apremilast no parece ser una alternativa adecuada en aquellos casos en los que, atendiendo a la gravedad de la enfermedad o su impacto en el paciente, el uso de un fármaco biológico pudiera ser la mejor opción terapéutica, ya que en ese escenario se dispondría de medicamentos biológicos de elevada eficacia y rapidez de acción.

A nivel internacional la guía de tratamiento de la psoriasis del NICE no recomienda apremilast para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a severa. Para pacientes que no responden a terapia sistémica, recomienda cambiar el tratamiento a fármacos biológicos. Refleja que los ensayos podrían haber sobreestimado el beneficio de apremilast debido a que algunos pacientes en el estudio no habían tenido ningún tratamiento sistémico previo por lo que su enfermedad habría sido más propensa a responder a apremilast al ser menos grave.

Alternativas

Tratamientos sistémicos clásicos orales (metotrexato, ciclosporina, acitretina) o fototerapia.

Terapias biológicas: Intravenosas (infliximab) o subcutáneas (adalimumab, etanercept, ustekinumab o secukinumab)

ESTUDIOS COMPARATIVOS

Eficacia

Se evaluaron la seguridad y eficacia de apremilast en dos ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo (ESTEEM-1 y ESTEEM-2) en pacientes candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia. No hay publicados ensayos comparativos frente a terapia sistémica, fototerapia o terapia biológica. En la actualidad existe un ensayo fase III en marcha que compara apremilast con etanercept y placebo, pero por ahora sólo hay resultados limitados preliminares.

En los ensayos ESTEEM1 y ESTEEM2 se incluyeron un total de 1257 pacientes con psoriasis moderada o grave, una afectación basal de la superficie corporal (BSA) de $\geq 10\%$, una puntuación PASI ≥ 12 , un sPGA ≥ 3 (moderado o grave), que eran candidatos a fototerapia o terapia sistémica.

El diseño de los dos estudios es similar hasta la semana 32. Ambos constan de 3 fases diferenciadas, las dos primeras comunes: una fase inicial (16 semanas) controlada con placebo, en la que los pacientes eran aleatorizados (2:1) a 30 mg de apremilast dos veces al día o a placebo y una fase de mantenimiento (semana 16 hasta la 32), en la que todos los pacientes reciben 30 mg de apremilast dos veces al día (fase de mantenimiento). En una tercera fase, o fase de retirada del tratamiento aleatorizado (semanas 32-52), los pacientes originalmente aleatorizados a apremilast que consiguen respuesta (PASI-75 en ESTEEM-1 ó PASI-50 en ESTEEM-2) se reasignan a continuar el tratamiento o a placebo. En ambos estudios, los pacientes que no alcanzaron respuesta en la semana 32, o que fueron inicialmente aleatorizados a placebo, siguieron con apremilast hasta la semana 52.

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

La puntuación media en el PASI basal fue de 19,07 (mediana 16,80) y la proporción de pacientes con una puntuación en la sPGA basal de 3 (moderada) y 4 (grave) fue del 70,0 % y del 29,8 %, respectivamente.

Aproximadamente un tercio de los pacientes no habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia y un 30 % había recibido tratamiento biológico previo. Un total del 18 % de los pacientes tenía historia de artritis psoriásica.

En ambos estudios, el tratamiento con apremilast produjo una mejoría significativa de la psoriasis en placas de moderada a grave en la respuesta PASI-75 en la semana 16, en comparación con placebo (33,1% vs 5,3% en el ESTEEM1 y 28,8% vs 5,8% en el ESTEEM2). La mejoría clínica determinada por las respuestas en sPGA, PASI-50 y PASI-90 se demostró también en la semana 16. También se observó beneficio del tratamiento con apremilast en otras variables secundarias (prurito, enfermedad ungueal, afectación del cuero cabelludo y medidas de calidad de vida).

La principal limitación de estos ensayos es que se incluyen pacientes candidatos a terapia sistémica o fototerapia y no se compara apremilast frente a un control activo. Además, más de una tercera parte de los pacientes incluidos no habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia. Debido a la falta de control activo, la EMA sólo ha autorizado su indicación para pacientes que no han respondido a terapia sistémica convencional o fototerapia. El ensayo comparativo, en marcha, frente a etanercept aún no tiene resultados de eficacia comparativa. Aunque aún no hay datos comparativos directos, la magnitud de la respuesta en ensayos de terapia biológica frente a placebo es superior a la observada con apremilast frente a placebo.

Seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales (GI) que incluyen diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Estas reacciones adversas ocurrieron por lo general en las 2 primeras semanas de tratamiento y normalmente remitieron en 4 semanas. Otras reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%) y cefalea tensional (7,2%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el desarrollo clínico de apremilast fueron de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción durante las primeras 16 semanas de tratamiento fueron diarrea (1,7%) y náuseas (1,5%).

En los ensayos pivotaes se han observado diferencias significativas frente a placebo en pérdida de peso y depresión. En los pacientes en tratamiento con apremilast se han observado una disminución media de peso de 2 Kg en relación a los pacientes del grupo placebo. La pérdida de peso fue del 5 al 10% en el 14,3% de los pacientes tratados y mayor al 10% en el 5,7% de ellos. Se notificó depresión en el 1,2% de los pacientes en tratamiento con apremilast frente al 0,5% de los del grupo placebo. Se observaron con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad.

7 pacientes del grupo placebo y 45 del grupo de apremilast desarrollaron enfermedades malignas, la mayoría en los primeros 6 meses. No hay evidencia de que apremilast incremente el riesgo de malignidad. Hay en marcha estudios para determinar su seguridad a largo plazo.

Se dispone de resultados preliminares de seguridad del ensayo en marcha frente a etanercept. El porcentaje de efectos adversos graves fue del 3,6% con apremilast frente al 1,2% con etanercept. El porcentaje de efectos adversos no graves fue del 37,4% en el grupo de apremilast frente al 20,5% con etanercept, siendo las más frecuentes para apremilast y etanercept respectivamente: náusea (10,8% vs 4,8%), diarrea (10,8 vs 1,2%), infección tracto superior (7,2% vs 2,4%), nasofaringitis (4,8% vs 9,6%), cefalea (13,2% vs 6,0%) y cefalea tensional (6,0% vs 3,6%).

COSTE

El coste del tratamiento anual con apremilast es de 8.465 €. El coste es muy superior al coste de terapias sistémicas, con un coste anual de entre 11 € y 37€ para metotrexato, 296 € para acitretina o entre 744 € y 957 € para ciclosporina (dependiendo del peso del paciente). De acuerdo al diseño de los ensayos clínicos pivotaes, este sería el coste comparativo de referencia, ya que los ensayos clínicos son frente a placebo e incluyen a pacientes candidatos a terapia sistémica o fototerapia.

Sin embargo, la indicación autorizada en psoriasis es para pacientes que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, indicación similar a la de las terapias biológicas, por

lo tanto, se presenta la comparación de coste frente a estos fármacos. En la tabla siguiente se presenta el coste neto de apremilast frente a las terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la psoriasis en placas de acuerdo a la dosificación incluida en las respectivas fichas técnicas. Se ha diferenciado el coste del primer año de tratamiento del coste anual de mantenimiento, debido a que las dosis y pautas de carga de cada fármaco son diferentes. Hay que tener en cuenta que el uso de pautas terapéuticas diferentes a las autorizadas, de intensificación de dosis o ampliación de intervalo, pueden hacer variar estos costes de forma significativa.

| Fármaco | Coste 1º año | Diferencia | | Dosis y pauta mantenimiento | Coste mto anual | Diferencia | |
|----------------------------|--------------|------------|-------|-----------------------------|-----------------|------------|-------|
| | | absoluta | % | | | absoluta | % |
| Apremilast | ----- € | -- | -- | 30 mg vo c/ 12 h | ----- € | -- | -- |
| Infliximab (60-80 Kg) | ----- | ----- | ----- | 5 mg/kg IV c/ 8 sem | ----- | ----- | ----- |
| Infliximab (80-100 Kg) | ----- | ----- | ----- | | ----- | ----- | ----- |
| Etanercept (Benepali®) | ----- | ----- | ----- | 50 mg sc c/sem | ----- | ----- | ----- |
| Etanercept (Enbrel®) | ----- | ----- | ----- | | ----- | ----- | ----- |
| Adalimumab | ----- | ----- | ----- | 40 mg sc c/ 2 sem | ----- | ----- | ----- |
| Secukinumab | ----- | ----- | ----- | 300 mg sc c/ mes | ----- | ----- | ----- |
| Ustekinumab (hasta 100 Kg) | ----- | ----- | ----- | 45 mg sc c/ 12 sem | ----- | ----- | ----- |

En esta tabla, se ha incluido también una línea con el coste de una nueva presentación de etanercept biosimilar (Benepali®) al precio financiado por el SNS, comercializado este mes de septiembre. El coste de Enbrel® se igualará a Benepali® en cuanto se incluyan a ambos en el mismo precio de referencia y es previsible que su precio disminuya más dependiendo del precio que oferte cada proveedor.

En este nuevo contexto de aparición de etanercept biosimilar, habría dos terapias biológicas de menor coste de mantenimiento que apremilast: infliximab y etanercept. El coste anual del tratamiento con apremilast será entre -- € y ----- € superior al del tratamiento biológico con etanercept o con infliximab y entre ----- € y ----- € inferior al del coste anual del tratamiento con adalimumab, secukinumab o ustekinumab.

CONCLUSIONES

- Apremilast ha demostrado eficacia superior a placebo en el tratamiento de psoriasis en placas en pacientes con criterio de terapia sistémica. Aún no hay datos comparativos frente a otras alternativas, pero en comparaciones indirectas, su eficacia puede ser inferior a la de terapia biológica disponible.
- Las reacciones adversas más frecuentes son de tipo gastrointestinal y de intensidad leve-moderada. Aún se carece de datos de seguridad a largo plazo. La frecuencia de efectos adversos de apremilast fue numéricamente superior a etanercept en un ensayo clínico comparativo aún no publicado (3,6% vs 1,2% para efectos adversos graves y 37,4% vs 20,5% para no graves).
- El coste es superior a cualquiera de los tratamientos sistémicos disponibles actualmente y a la de las terapias biológicas con infliximab o etanercept biosimilar.
- El IPT, en base al modesto perfil de eficacia, lo sitúa como una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas. El NICE no recomienda su uso para el tratamiento de la psoriasis.

REFERENCIAS

1. Apremilast. Ficha técnica. En: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf
2. Apremilast. EPAR. En: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003746/WC500182630.pdf
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast. En: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-apremilast-Otezla.pdf>
4. Anon. Phase 3b Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Moderate to Severe Plaque-plaque Psoriasis. En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01690299?term=apremilast+etanercept&rank=1>