

A photograph of a man and a woman hiking in a forest. The man in the foreground is smiling broadly, holding a smartphone to take a selfie. He is wearing a blue puffer vest over a pink long-sleeved shirt. The woman in the background is also smiling and looking towards the camera. She is wearing a blue jacket and has a backpack on. The background is a soft-focus forest with sunlight filtering through the trees.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 10 mg compresse rivestite con film
Otezla 20 mg compresse rivestite con film
Otezla 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Otezla 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di apremilast.

Eccipienti(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 57 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Otezla 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di apremilast.

Eccipienti(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 114 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Otezla 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di apremilast.

Eccipienti(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 171 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Otezla 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 10 mg a forma di rombo, di colore rosa, di 8 mm di lunghezza con "APR" impresso su un lato e "10" sul lato opposto.

Otezla 20 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 20 mg a forma di rombo, di colore marrone, di 10 mm di lunghezza con "APR" impresso su un lato e "20" sul lato opposto.

Otezla 30 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 30 mg a forma di rombo, di colore beige, di 12 mm di lunghezza con "APR" impresso su un lato e "30" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite psoriasica

Otezla, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi

Otezla è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).

Malattia di Behçet

Otezla è indicato per il trattamento di pazienti adulti con ulcere orali associate alla malattia di Behçet (BD) che sono candidati alla terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Otezla deve essere iniziato da specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica o della malattia di Behçet.

Posologia

La dose raccomandata di apremilast è di 30 mg assunta per via orale due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore (mattina e sera), senza limitazioni per quanto riguarda l'assunzione di cibo. È previsto uno schema di titolazione iniziale, come riportato nella Tabella 1 seguente. Dopo la titolazione iniziale non è richiesta una nuova titolazione.

Se i pazienti saltano una dose, la dose successiva deve essere assunta appena possibile. Se è quasi l'ora della dose successiva, la dose saltata non deve essere assunta e la dose successiva deve essere assunta all'ora prevista.

Durante gli studi registrativi il miglioramento massimo è stato osservato entro le prime 24 settimane di trattamento per la PsA e la psoriasi ed entro le prime 12 settimane di trattamento per la malattia di Behçet (BD). Se un paziente non mostra un beneficio terapeutico dopo questo periodo di tempo, il trattamento deve essere riconsiderato. La risposta del paziente al trattamento deve essere valutata ad intervalli regolari.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve e moderata compromissione renale. La dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 mL al minuto, stimata secondo l'equazione di Cockcroft-Gault). Per la titolazione iniziale della dose in questa popolazione, si raccomanda di titolare apremilast utilizzando solo lo schema previsto per la mattina riportato nella Tabella 1 e di saltare le dosi del pomeriggio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di apremilast nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Otezla è per uso orale. Le compresse rivestite con film devono essere ingerite intere e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diarrea, nausea e vomito

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di diarrea grave, nausea e vomito associati all'uso di apremilast. La maggior parte degli eventi si è verificata nelle primissime settimane di trattamento. In alcuni casi i pazienti sono stati ricoverati. I pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni possono essere a più alto rischio di complicanze. Se i pazienti sviluppano diarrea grave, nausea o vomito, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con apremilast.

Tabella 1. Schema di titolazione della dose

Giorno 1		Giorno 2		Giorno 3		Giorno 4		Giorno 5		Giorno 6 e successivi	
AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg		10 mg		10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Disturbi psichiatrici

Apremilast è associato ad un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali insonnia e depressione. Casi di ideazione e comportamento suicida, incluso il suicidio, sono stati osservati in pazienti con o senza precedenti di depressione (vedere paragrafo 4.8). I rischi e i benefici dell'avvio o del proseguimento del trattamento con apremilast devono essere valutati attentamente qualora i pazienti riferiscano sintomi psichiatrici pregressi o in atto, o qualora sia previsto il trattamento concomitante con altri medicinali che possano causare eventi psichiatrici. I pazienti e le persone che prestano assistenza al paziente devono essere istruiti circa la necessità di notificare al medico prescrittore eventuali cambiamenti nel comportamento o nell'umore e di qualsiasi ideazione suicida. Se i pazienti hanno manifestato la comparsa o il peggioramento di sintomi psichiatrici, o ideazione suicida o è riscontrato un tentativo di suicidio, si raccomanda di interrompere il trattamento con apremilast.

Grave compromissione renale

La dose di Otezla deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottopeso

Nei pazienti sottopeso all'inizio del trattamento il peso corporeo deve essere monitorato regolarmente. In caso di calo ponderale inspiegabile e clinicamente significativo, questi pazienti devono essere valutati dal medico che deve considerare la possibilità di sospendere il trattamento.

Contenuto di lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione di rifampicina, un forte induttore del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), ha provocato una riduzione dell'esposizione sistemica di apremilast, che può comportare una perdita di efficacia di quest'ultimo. Pertanto, l'uso di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni) con apremilast non è raccomandato. La co-somministrazione di apremilast con dosi ripetute di rifampicina ha provocato una riduzione dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e della concentrazione sierica massima (C_{max}) di apremilast, rispettivamente del 72% e del 43% circa. L'esposizione ad apremilast è diminuita in caso di co-somministrazione con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) e può comportare una riduzione della risposta clinica.

Negli studi clinici, apremilast è stato co-somministrato con terapia topica (inclusi corticosteroidi, shampoo al catrame di carbone e preparati per il cuoio capelluto a base di acido salicilico) e fototerapia UVB.

Non vi sono state interazioni clinicamente significative tra ketoconazolo e apremilast. Apremilast può essere co-somministrato con un potente inibitore del CYP3A4, come ketoconazolo.

Non vi sono state interazioni farmacocinetiche tra apremilast e metotrexato nei pazienti con artrite psoriasica. Apremilast può essere co-somministrato con metotrexato.

Non vi sono state interazioni farmacocinetiche tra apremilast e contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo e norgestimato. Apremilast può essere co-somministrato con contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Prima di poter iniziare il trattamento deve essere escluso lo stato di gravidanza. Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci per prevenire la gravidanza durante il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di apremilast in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Apremilast è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Gli effetti di apremilast sulla gravidanza hanno incluso perdita embriofetale nei topi e nelle scimmie, riduzione del peso del feto e ritardo dell'ossificazione nei topi, a dosi superiori alla dose massima attualmente raccomandata per uso umano. Tali effetti non sono stati osservati quando l'esposizione negli animali è stata pari a 1,3 volte l'esposizione clinica (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Apremilast è stato rilevato nel latte dei topi nel periodo di lattazione (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se apremilast o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso, pertanto apremilast non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali condotti nel topo, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità nei maschi a livelli di esposizione pari a 3 volte l'esposizione clinica e nelle femmine a livelli di esposizione pari a 1 volta l'esposizione clinica. Per i dati preclinici sulla fertilità vedere paragrafo 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Apremilast non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente con apremilast nella PsA e nella psoriasi sono patologie gastrointestinali (GI), tra cui diarrea (15,7%) e nausea (13,9%). Le altre reazioni avverse più comunemente segnalate sono infezioni delle vie respiratorie superiori (8,4%), cefalea (7,9%) e cefalea di tipo tensivo (7,2%), e sono principalmente di gravità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riferite con apremilast nella BD sono diarrea (41,3%), nausea (19,2%), mal di testa (14,4%), infezione del tratto respiratorio superiore (11,5%), dolore addominale superiore (8,7%), vomito (8,7%) e mal di schiena (7,7%) e sono principalmente di gravità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse gastrointestinali si sono generalmente verificate entro le prime 2 settimane di trattamento e di solito si sono risolte entro 4 settimane.

Reazioni di ipersensibilità sono osservate con frequenza non comune (vedere paragrafo 4.3).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con apremilast sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e frequenza per tutte le reazioni avverse. All'interno di ciascuna SOC e classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse al farmaco sono state determinate sulla base dei dati derivati dal programma di sviluppo clinico di apremilast e dall'esperienza post-marketing. La frequenza delle reazioni avverse al farmaco è quella segnalata nel braccio apremilast dei quattro studi di fase III nella PsA (n = 1.945) o nei due studi di fase III nella psoriasi (PSOR) (n = 1.184) e nello studio di fase III nella BD (n = 207) (la frequenza più elevata dei pool di dati è riportata nella tabella 2).

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Riassunto delle reazioni avverse nell'artrite psoriasica (PsA), nella psoriasi (PSOR) e nella malattia di Behçet (BD)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori*
	Comune	Bronchite
		Nasofaringite*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa	
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito*	
Disturbi psichiatrici	Comune	Insomnia	
		Depressione	
	Non comune	Ideazione e comportamento suicida	
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea* ^a	
	Comune	Emicrania*	
		Cefalea tensiva*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse	
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea*	
		Nausea*	
		Vomito*	
	Comune		Dispepsia
			Movimenti intestinali frequenti
			Dolore dell'addome superiore*
			Malattia da reflusso gastroesofageo
Non comune	Emorragia gastrointestinale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea	
		Orticaria	
	Non nota	Angioedema	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore dorsale*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento	
Esami diagnostici	Non comune	Calo ponderale	

* Almeno una di queste reazioni avverse è stata segnalata come grave
^a Frequenza riportata come comune in PSA e psoriasi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi non comuni di ideazione e comportamento suicida, mentre il suicidio effettivo è stato segnalato in fase post-marketing. I pazienti e le persone che prestano assistenza al paziente devono essere istruiti circa la necessità di notificare al medico prescrittore qualunque ideazione suicidaria (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione del peso corporeo

Il peso dei pazienti è stato misurato di routine negli studi clinici. Il calo ponderale medio osservato nei pazienti affetti da PsA e psoriasi trattati 52 settimane con apremilast è stato di 1,99 kg. In totale, il 14,3% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale compreso tra il 5 e il 10%, mentre il 5,7% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale superiore al 10%. Nessuno di questi pazienti ha avuto conseguenze cliniche evidenti in conseguenza del calo ponderale. In totale lo 0,1% dei pazienti trattati con apremilast ha interrotto il trattamento a causa della reazione avversa relativa al calo ponderale. La perdita di peso media osservata nei pazienti con BD trattati con apremilast per 52 settimane è stata di 0,52 kg. Un totale di 11,8% di pazienti che ha ricevuto apremilast ha osservato una perdita di peso tra il 5-10% mentre nel 3,8% dei pazienti che ha ricevuto apremilast è stata osservata una perdita di peso superiore al 10%. Nessuno di questi pazienti ha avuto conseguenze cliniche evidenti dalla perdita di peso. Nessuno dei pazienti ha interrotto lo studio a causa della reazione avversa relativa al calo ponderale.

Vedere l'avvertenza aggiuntiva al paragrafo 4.4 per i pazienti sottopeso all'inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Dall'esperienza post-marketing, i pazienti anziani di età ≥ 65 anni possono essere più a rischio di complicanze derivanti da diarrea grave, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

La sicurezza di apremilast non è stata valutata in pazienti affetti da PsA, psoriasi o BD con compromissione epatica.

Pazienti con compromissione renale

Negli studi clinici sulla PsA, psoriasi o BD, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con lieve compromissione renale è stato paragonabile a quello dei pazienti con funzione renale nella norma. Negli studi clinici, la sicurezza di apremilast non è stata valutata in pazienti affetti da PsA, psoriasi o BD con moderata o grave compromissione renale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione (Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Apremilast è stato studiato in soggetti sani a una dose giornaliera massima totale di 100 mg (somministrata come 50 mg, due volte al giorno) per 4,5 giorni senza evidenziare tossicità dose-limitanti. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di tenere sotto osservazione il paziente al fine di rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire un idoneo trattamento sintomatico. In caso di sovradosaggio, si consiglia un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA32

Meccanismo d'azione

Apremilast, un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4), agisce a livello intracellulare per modulare una rete di mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori. La PDE4 è una PDE specifica per l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) ed è la PDE dominante nelle cellule infiammatorie. L'inibizione della PDE4 aumenta i livelli intracellulari di cAMP, che a sua volta provoca una sottoregolazione della risposta infiammatoria modulando l'espressione di TNF- α , IL-23, IL-17 e altre citochine infiammatorie. L'AMP ciclico modula inoltre i livelli di citochine antinfiammatorie, come IL-10. Questi mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori sono coinvolti nell'artrite psoriasica e nella psoriasi.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici condotti in pazienti con artrite psoriasica, apremilast ha modulato significativamente, senza inibire completamente, i livelli di proteine plasmatiche di IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 e TNF- α . Dopo 40 settimane di trattamento con apremilast, sono stati registrati una riduzione dei livelli di proteine plasmatiche di IL-17 e IL-23 e un aumento di IL-10. Negli studi clinici in pazienti con psoriasi, apremilast ha ridotto lo spessore della lesione sull'epidermide, l'infiltrazione di cellule infiammatorie e l'espressione dei geni pro-infiammatori, inclusi quelli per ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8.

Negli studi clinici nei pazienti con malattia di Behçet, trattati con apremilast, vi è stata una significativa associazione positiva tra la variazione del TNF-alfa nel plasma e l'efficacia clinica, come misurato dal numero di ulcere orali.

Apremilast somministrato a dosi fino a 50 mg due volte al giorno non ha prolungato l'intervallo QT nei soggetti sani.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite psoriasica

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state valutate in 3

studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3), con disegno simile, in pazienti adulti con PsA attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti), nonostante un precedente trattamento con DMARDs biologici o a basso peso molecolare. In totale 1.493 pazienti sono stati randomizzati e trattati con placebo, apremilast 20 mg o apremilast 30 mg, somministrati per via orale due volte al giorno.

I pazienti in questi studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. Nello studio PALACE 3 per l'inclusione era richiesta inoltre una lesione cutanea psoriasica (di almeno 2 cm di diametro). Apremilast è stato usato in monoterapia (34,8%) o in associazione a dosi stabili di DMARDs a basso peso molecolare (65,2%). I pazienti hanno ricevuto apremilast in associazione a uno o più dei seguenti farmaci: metotrexato (MTX, < 25 mg/settimana, 54,5%), sulfasalazina (SSZ, < 2 g/die, 9,0%) e leflunomide (LEF; < 20 mg/die, 7,4%). Il trattamento concomitante con DMARDs biologici, inclusi bloccanti del TNF, non era consentito. Nei tre studi sono stati arruolati pazienti con ogni sottotipo di PsA, incluse poliartrite simmetrica (62,0%), oligoartrite asimmetrica (26,9%), artrite articolare dell'interfalangea distale (DIP) (6,2%), artrite mutilante (2,7%) e spondilite predominante (2,1%). Sono stati arruolati pazienti con entesopatia preesistente (63%) o dattilite preesistente (42%). In totale, il 76,4% dei pazienti era stato trattato in precedenza solo con DMARDs a basso peso molecolare, mentre il 22,4% dei pazienti era stato trattato in precedenza con DMARDs biologici, incluso il 7,8% che non aveva risposto a un precedente DMARD biologico. La durata mediana della PsA era di 5 anni.

Sulla base del disegno dello studio, i pazienti in cui il numero di articolazioni dolenti e tumefatte non era migliorato di almeno il 20% sono stati considerati non-responder alla settimana 16. I pazienti trattati con placebo considerati non-responder sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1, in cieco, al trattamento con apremilast a una dose di 20 mg due volte al giorno o 30 mg due volte al giorno. Alla settimana 24 tutti i restanti pazienti del gruppo placebo sono passati al trattamento con apremilast 20 o 30 mg, due volte al giorno. Dopo 52 settimane di trattamento, i pazienti hanno potuto continuare ad assumere apremilast 20 mg o 30 mg in aperto nell'ambito dell'estensione a lungo termine degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 per una durata totale del trattamento fino a 5 anni (260 settimane).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta American College of Rheumatology (ACR) 20 alla settimana 16.

Il trattamento con apremilast ha prodotto miglioramenti significativi dei segni e sintomi della PsA, valutati secondo i criteri di risposta ACR 20, rispetto al placebo, alla settimana 16. La percentuale di pazienti con risposte ACR 20/50/70 (negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, e i dati combinati per gli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3), per apremilast 30 mg due volte al giorno alla settimana 16, sono riportati nella tabella 3. Le

risposte ACR 20/50/70 risultavano mantenute alla settimana 24.

Tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno, i tassi di risposta ACR 20/50/70 sono stati mantenuti fino alla settimana 52 negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 combinati (figura 1).

Tra i 497 pazienti inizialmente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 375 (75%) pazienti continuavano a seguire questo trattamento alla settimana 52. In questi pazienti, le risposte ACR 20/50/70 alla settimana 52 erano pari rispettivamente al 57%, 25% e 11%. Tra i 497 pazienti inizialmente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 375 (75%) pazienti sono stati arruolati negli studi di estensione a lungo termine e, di questi, 221 pazienti (59%) continuavano a seguire questo trattamento alla settimana 260. Le risposte ACR sono state mantenute negli studi di estensione a lungo termine in aperto per un periodo fino a di 5 anni.

Le risposte osservate nel gruppo trattato con apremilast sono risultate simili nei pazienti che assumevano e nei pazienti che non assumevano DMARDs, incluso MTX, in concomitanza. I pazienti trattati in precedenza con DMARDs o medicinali biologici che hanno ricevuto apremilast hanno conseguito una risposta ACR 20 alla settimana 16 superiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo.

Risposte ACR simili sono state osservate in pazienti con diversi sottotipi di PsA, inclusa la DIP. Il numero di pazienti affetti dai sottotipi artrite mutilante e spondilite predominante era insufficiente per consentire una valutazione significativa.

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, i miglioramenti nel punteggio dell'attività di malattia per 28 articolazioni (Disease Activity Scale, DAS28) con la proteina C reattiva (CRP) e nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto modifiche del Criterio di Risposta per la PsA (PsA Response Criteria, PsARC), sono stati maggiori nel gruppo apremilast rispetto al placebo alla settimana 16 (rispettivamente p-value nominale p < 0,0004, valore p < 0,0017). Questi miglioramenti risultavano mantenuti alla settimana 24. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, il punteggio DAS28 (CRP) e la risposta PsARC sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

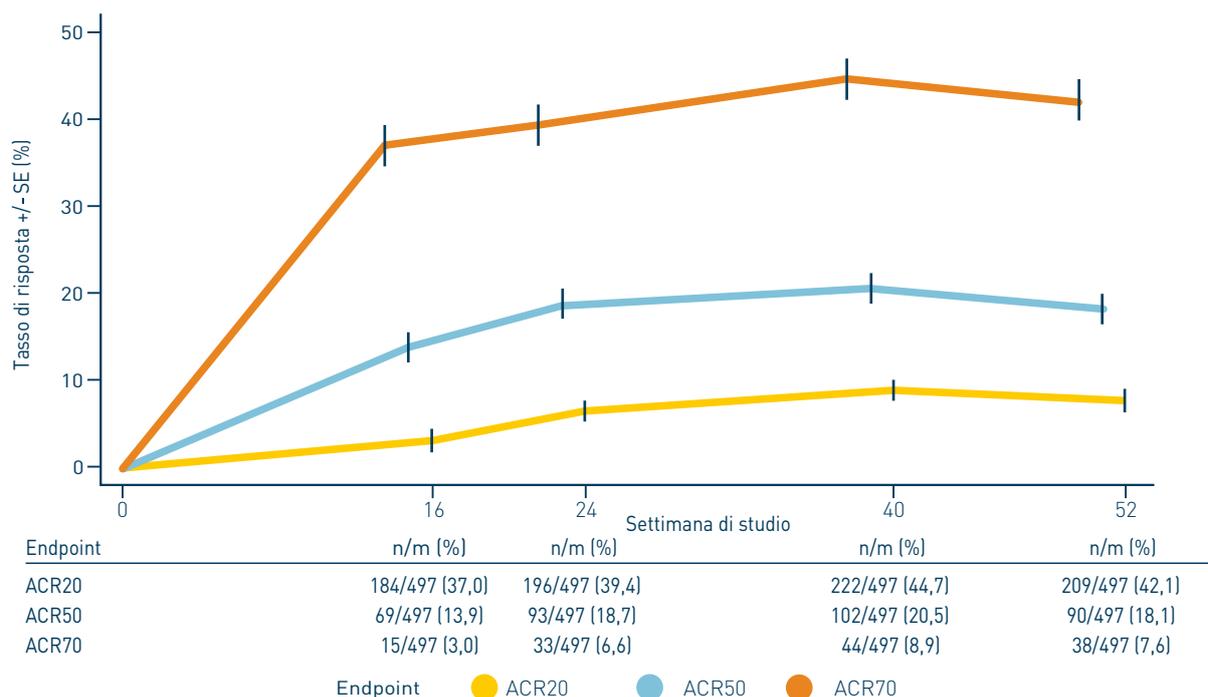
Alle settimane 16 e 24, nei pazienti trattati con apremilast sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica caratteristica dell'artrite psoriasica (ad es. numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni con dolore/indolenzimento, dattilite ed entesite) e nelle manifestazioni cutanee della psoriasi. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Negli studi di estensione in aperto, le risposte cliniche sono state mantenute negli stessi parametri dell'attività periferica e nelle manifestazioni cutanee della psoriasi per un periodo fino a 5 anni di trattamento.

Tabella 3. Percentuale di pazienti con risposte ACR negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 e studi combinati alla settimana 16

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		COMBINATI	
	Placebo +/- DMARDs	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs	Placebo +/- DMARDs	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs	Placebo +/- DMARDs	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs	Placebo +/- DMARDs	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs
N ^a	N = 168	N = 168	N = 159	N = 162	N = 169	N = 167	N = 496	N = 497
ACR 20 ^a								
Settimana 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Settimana 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Settimana 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%
*p < 0,01 per apremilast vs placebo ^a N è il numero di pazienti randomizzati e trattati								
**p < 0,001 per apremilast vs placebo								

Figura 1 Percentuale di pazienti con risposta ACR 20/50/70 fino alla settimana 52 nell'analisi combinata degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 (NRI*)



*NRI: (Non Responder Imputation) imputazione dei non-responder. I soggetti che hanno interrotto lo studio prima del punto di rilevazione temporale e i soggetti che non avevano dati sufficienti per una determinazione definitiva dello stato di risposta al punto di rilevazione temporale sono calcolati come non-responder.

Funzione fisica e qualità della vita correlata alla salute

I pazienti trattati con apremilast hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della funzione fisica, determinato in base alla variazione rispetto al basale nel questionario di valutazione dello stato di salute-indice di disabilità (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI), in confronto al placebo, alla settimana 16 negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 e combinati. Il miglioramento nei punteggi HAQ-DI risultavano mantenuti alla settimana 24.

Tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno, la variazione rispetto al basale nel punteggio HAQ-DI alla settimana 52 è stata pari a -0,333 nel gruppo apremilast 30 mg due volte al giorno in un'analisi combinata della fase in aperto degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3.

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 sono stati evidenziati miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute, misurata sulla base delle variazioni rispetto al basale della funzione fisica (Physical Functioning, PF) attraverso il questionario breve sullo stato di salute versione 2 (Short Form Health Survey, SF-36v2) e in base ai punteggi della valutazione funzionale relativa al trattamento nelle patologie croniche-affaticamento (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, FACIT-fatigue), nei pazienti trattati con apremilast, rispetto al placebo, alle settimane 16 e 24. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, il miglioramento della funzione fisica e del punteggio FACIT-fatigue è stato mantenuto fino alla settimana 52.

Negli studi di estensione in aperto, il miglioramento della funzione fisica, determinato in base all'HAQ-DI e al dominio SF36v2PF, e i punteggi FACIT-fatigue sono stati mantenuti per un periodo fino a 5 anni di trattamento.

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state valutate in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2), in cui sono stati arruolati in totale 1.257 pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave, che presentavano un coinvolgimento $\geq 10\%$

della superficie corporea (Body Surface Area, BSA), punteggio ≥ 12 allo Psoriasis Area and Severity Index (PASI), valutazione globale statica da parte del medico (Static Physician Global Assessment, sPGA) ≥ 3 (moderata o grave) e che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica.

Questi studi hanno avuto un disegno simile fino alla settimana 32. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 ad apremilast 30 mg due volte al giorno o al placebo per 16 settimane (fase controllata verso placebo), mentre dalla settimana 16 alla settimana 32 tutti i pazienti hanno ricevuto apremilast 30 mg due volte al giorno (fase di mantenimento). Durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato (settimane 32-52), i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast che avevano conseguito una riduzione di almeno il 75% nel punteggio PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) o una riduzione del 50% del punteggio PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 32 al placebo o ad apremilast 30 mg due volte al giorno. I pazienti nuovamente randomizzati al placebo e che avevano perso la risposta PASI-75 (ESTEEM 1) o che avevano perso il 50% del miglioramento PASI alla settimana 32 rispetto al basale (ESTEEM 2) sono stati nuovamente trattati con apremilast 30 mg due volte al giorno. I pazienti che non hanno conseguito la risposta PASI designata entro la settimana 32, o che erano stati inizialmente randomizzati al placebo, hanno continuato a ricevere apremilast fino alla settimana 52. L'uso di corticosteroidi topici a bassa potenza su viso, ascelle e inguine e di shampoo di catrame di carbone e/o preparati per il cuoio capelluto a base di acido salicilico era consentito per tutta la durata degli studi. Inoltre, alla settimana 32, ai soggetti che non avevano conseguito una risposta PASI-75 in ESTEEM 1 o una risposta PASI-50 in ESTEEM 2 è stato consentito l'utilizzo di terapie topiche per la psoriasi e/o fototerapia, in aggiunta al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno.

Dopo 52 settimane di trattamento, i pazienti hanno potuto continuare ad assumere apremilast 30 mg in aperto nell'ambito dell'estensione a lungo termine degli studi ESTEEM 1 e ESTEEM 2 per una durata totale del trattamento fino a 5 anni (260 settimane). In entrambi gli studi, l'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta PASI-75 alla settimana

Tabella 4. Risposta clinica alla settimana 16 negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2 (FAS a LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg due volte al giorno APR*	Placebo	30 mg due volte al giorno APR*
N	282	562	137	274
PASI ^c 75,n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA ^d "cute libera da segni" o "cute quasi libera da segni", n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50,n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90,n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Variazione percentuale BSA ^e (%) media ± DS	-6,9 ±38,95	-47,8 ±38,48	-6,1 ±47,57	-48,4 ±40,78
Variazione del prurito VAS ^f (mm) media ± DS	-7,3 ±27,08	-31,5 ±32,43	-12,2 ±30,94	-33,5 ±35,46
Variazione del DLQI ^g , media ± DS	-2,1 ±5,69	-6,6 ±6,66	-2,8 ±7,22	-6,7 ±6,95
Variazione nell'SF-36 MCS ^h , media ± DS	-1,02 ±9,161	2,39 ±9,504	0,00 ±10,498	2,58 ±10,129

* p < 0,0001 per apremilast vs placebo, eccetto per PASI 90 e variazione nell'SF-36 MCS in ESTEEM 2, dove i valori erano rispettivamente p=0,0042 e p=0,0078.

^a FAS = Full Analysis Set (analisi completa)

^b LOCF = Last Observation Carried Forward (ultima osservazione disponibile)

^c PASI = Psoriasis Area and Severity Index

^d sPGA = Static Physician Global Assessment (valutazione globale statica da parte del medico)

^e BSA = Body Surface Area (superficie corporea)

^f VAS = Visual Analog Scale (scala analogica visiva); 0 = migliore, 100 = peggiore

^g DLQI = Dermatology Life Quality Index (questionario sulla qualità della vita in dermatologia); 0 = migliore, 30 = peggiore

^h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

16. L'endpoint secondario principale era la percentuale di pazienti che raggiungevano un punteggio sPGA di 0 "cute libera da segni" o di 1 "cute quasi libera da segni" alla settimana 16.

Il punteggio PASI medio al basale era 19,07 (mediana 16,80) e la percentuale di pazienti con punteggio sPGA di 3 (moderato) e 4 (grave) al basale era rispettivamente del 70,0% e 29,8%, con un coinvolgimento della BSA medio al basale del 25,19% (mediana 21,0%). Circa il 30% di tutti i pazienti era stato sottoposto a precedente fototerapia e il 54% aveva ricevuto una precedente terapia sistemica convenzionale e/o biologica per il trattamento della psoriasi (inclusi i fallimenti del trattamento), con il 37% sottoposto a precedente terapia sistemica convenzionale e il 30% sottoposto a precedente terapia biologica. Circa un terzo dei pazienti non aveva ricevuto precedente fototerapia, terapia sistemica convenzionale o biologica. In totale, il 18% dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per artrite psoriasica.

La percentuale di pazienti che avevano raggiunto la risposta PASI-50, -75 e -90 e un punteggio sPGA di 0 "cute libera da segni" o di 1 "cute quasi libera da segni" è presentata nella seguente tabella 4. Il trattamento con apremilast ha prodotto un miglioramento significativo della psoriasi a placche da moderata a grave, come dimostrato dalla percentuale di pazienti con risposta PASI-75 alla settimana 16, rispetto al placebo. Alla settimana 16 si

era evidenziato anche un miglioramento clinico misurato dalle risposte sPGA, PASI-50 e PASI-90. Inoltre, il trattamento con apremilast ha dimostrato un beneficio in diverse manifestazioni della psoriasi, quali prurito, onicopatia, coinvolgimento del cuoio capelluto e criteri relativi alla qualità della vita.

Il beneficio clinico di apremilast è stato dimostrato in diversi sottogruppi, definiti in base agli aspetti demografici al basale e alle caratteristiche cliniche della malattia al basale (inclusi durata della psoriasi e pazienti con anamnesi positiva per artrite psoriasica). Il beneficio clinico di apremilast è stato dimostrato anche indipendentemente dal precedente utilizzo di terapie farmacologiche per la psoriasi e dalla risposta a precedenti trattamenti per la psoriasi. Tassi di risposta simili sono stati osservati in tutti gli intervalli di peso.

La risposta ad apremilast è stata rapida, con miglioramenti significativamente maggiori in segni e sintomi della psoriasi, inclusi PASI, fastidio/dolore cutaneo e prurito, rispetto al placebo, entro la settimana 2. In generale, le risposte PASI sono state conseguite entro la settimana 16 e sono state mantenute fino alla settimana 32.

In entrambi gli studi, il miglioramento percentuale medio del PASI rispetto al basale è rimasto stabile durante la fase di sospensione

Tabella 5. Persistenza dell'effetto tra i soggetti randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 0 e nuovamente randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 32 e fino alla settimana 52

	Punto di rilevazione temporale	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pazienti che hanno raggiunto PASI-75 alla settimana 32	Pazienti che hanno raggiunto PASI-50 alla settimana 32
Variazione percentuale del PASI rispetto al basale, media (%) ± DS ^a	Settimana 16	-77,7 ±20,30	-69,7 ±24,23
	Settimana 32	-88 ±8,30	-76,7 ±13,42
	Settimana 52	-80,5 ±12,60	-74,4 ±18,91
Variazione del DLQI rispetto al basale, media ± DS ^a	Settimana 16	-8,3 ±6,26	-7,8 ±6,41
	Settimana 32	-8,9 ±6,68	-7,7 ±5,92
	Settimana 52	-7,8 ±5,75	-7,5 ±6,27
Percentuale di soggetti con PGA della psoriasi del cuoio capelluto (ScPGA) pari a 0 o 1, n/N (%) ^b	Settimana 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Settimana 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Settimana 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Comprende i soggetti nuovamente randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 32 con un valore basale e un valore post-basale alla settimana di studio valutata.

^b N si basa sui soggetti con psoriasi del cuoio capelluto moderata o maggiore al basale che erano stati nuovamente randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 32. I soggetti con dati mancanti sono stati calcolati come non-responder.

dal trattamento randomizzato, per i pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 (tabella 5).

Nello studio ESTEEM 1, circa il 61% dei pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 ha avuto una risposta PASI-75 alla settimana 52. Dei pazienti con almeno una risposta PASI-75 che erano stati nuovamente randomizzati al placebo alla settimana 32 durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato (Randomized Treatment Withdrawal Phase), l'11,7% presentava una risposta PASI-75 alla settimana 52. Il tempo mediano alla perdita della risposta PASI-75 tra i pazienti nuovamente randomizzati al placebo è stato di 5,1 settimane.

Nello studio ESTEEM 2, circa l'80,3% dei pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 ha avuto una risposta PASI-50 alla settimana 52. Dei pazienti con almeno una risposta PASI-50 che erano stati nuovamente randomizzati al placebo alla settimana 32, il 24,2% presentava una risposta PASI-50 alla settimana 52. Il tempo mediano alla perdita del 50% del miglioramento PASI alla settimana 32 è stato di 12,4 settimane.

Dopo la sospensione randomizzata della terapia alla settimana 32, circa il 70% dei pazienti dello studio ESTEEM 1 e il 65,6% dei pazienti dello studio ESTEEM 2 hanno riguadagnato la risposta PASI-75 (ESTEEM 1) o PASI-50 (ESTEEM 2) dopo la ripresa del trattamento con apremilast. In base al disegno dello studio, la durata del ri-trattamento era variabile ed era compresa tra 2,6 e 22,1 settimane.

Nello studio ESTEEM 1, ai pazienti randomizzati ad apremilast all'inizio dello studio che non avevano conseguito una risposta PASI-75 alla settimana 32 è stato consentito di utilizzare terapie topiche concomitanti e/o fototerapia UVB tra le settimane 32 e 52. Di questi pazienti, il 12% ha conseguito una risposta PASI-75 alla settimana 52 con apremilast più trattamento topico e/o fototerapia.

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi (riduzioni) della psoriasi ungueale, misurati in base alla variazione percentuale media rispetto al basale dell'indice di gravità della psoriasi ungueale (Nail Psoriasis Severity Index, NAPS) sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast, rispetto ai pazienti trattati con placebo, alla settimana 16 (rispettivamente $p < 0,0001$ e $p = 0,0052$). Ulteriori miglioramenti della psoriasi ungueale sono stati osservati alla settimana 32 nei pazienti trattati continuativamente con apremilast.

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi della psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno moderata (≥ 3), misurati in base alla percentuale di pazienti che raggiungono una valutazione globale da parte del medico sulla psoriasi del cuoio capelluto (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment, ScPGA) uguale a 0 "cute libera da segni" o 1 "psoriasi minima" alla settimana 16, sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast, rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$ per entrambi gli studi). I miglioramenti sono stati in genere mantenuti nei soggetti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 fino alla settimana 52 (tabella 5).

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi della qualità della vita, misurati in base al DLQI (Dermatology Life Quality Index) e all'SF-36v2MCS (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary), sono stati dimostrati nei pazienti trattati con apremilast rispetto ai pazienti trattati con placebo (tabella 4). I miglioramenti nel DLQI sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nei soggetti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 (tabella 5). Inoltre, nello studio ESTEEM 1, un miglioramento significativo dell'indice del Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) è stato conseguito dai pazienti trattati con apremilast, rispetto al placebo.

Tra gli 832 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno, 443 pazienti (53%) sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto di ESTEEM 1 ed ESTEEM 2 e, di questi, 115 pazienti (26%) continuavano a seguire questo trattamento alla settimana 260. Per i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast negli studi di estensione in aperto ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, i miglioramenti sono stati

mantenuti generalmente per quanto riguarda punteggio PASI, BSA interessata, prurito, onicopatia e criteri relativi alla qualità della vita per un periodo fino a 5 anni.

La sicurezza a lungo termine del trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno nei pazienti con artrite psoriasica e psoriasi è stata valutata per una durata totale del trattamento fino a 5 anni. L'esperienza a lungo termine negli studi di estensione in aperto con apremilast è stata generalmente paragonabile a quella degli studi di 52 settimane.

Malattia di Behçet

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state valutate in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo (RELIEF) in pazienti adulti con malattia di Behçet attiva (BD) con ulcere orali. I pazienti erano stati trattati in precedenza con almeno un medicinale non biologico per la BD per le ulcere orali ed erano stati candidati per la terapia sistemica. Trattamenti concomitanti per la BD non erano permessi. La popolazione in esame soddisfaceva i criteri dell'International Study Group (ISG [Gruppo di studio internazionale]) per la BD con un'anamnesi di lesioni cutanee (98,6%), ulcere genitali (90,3%), manifestazioni muscoloscheletriche (72,5%), oculari (17,4%), del sistema nervoso centrale (9,7%) o gastrointestinali (9,2%), epididimite (2,4%) e coinvolgimento vascolare (1,4%). I pazienti con BD grave, ossia quelli con coinvolgimento attivo degli organi principali (ad esempio con meningoccefalite o aneurisma dell'arteria polmonare) erano esclusi.

Un totale di 207 pazienti con BD sono stati randomizzati 1:1 per ricevere apremilast 30 mg due volte al giorno ($n = 104$) o placebo ($n = 103$) per 12 settimane (fase controllata con placebo) e dalla settimana 12 alla 64 tutti i pazienti hanno ricevuto apremilast 30 mg due volte al giorno (fase di trattamento attivo). I pazienti avevano un'età compresa tra 19 e 72 anni, con una età media di 40 anni. La durata media della BD è stata 6,84 anni. Tutti i pazienti presentavano un'anamnesi di ulcere orali ricorrenti con almeno 2 ulcere orali allo screening e alla randomizzazione: le conte medie

Tabella 6. Risposta clinica delle ulcere orali alla settimana 12 in RELIEF (popolazione ITT)

Endpoint ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg BID N = 104
AUC ^b per il numero delle ulcere orali dal basale fino alla settimana 12 (IM)	Variazione Media LS 222,14	Variazione Media LS 129,54
Variazione del dolore delle ulcere orali dal basale come misurata mediante VAS ^c alla settimana 12 (MMRM)	Media LS -18,7	Media LS -42,7
Percentuale di soggetti che ottengono la risoluzione delle ulcere orali (liberi da ulcere orali) entro la settimana 6 e che rimangono liberi da ulcere orali a ogni visita per almeno 6 settimane aggiuntive durante la fase di trattamento controllato con placebo, della durata di 12 settimane	4,9%	29,8%
Tempo mediano (settimane) di risoluzione dell'ulcera orale durante la fase di trattamento controllato con placebo	8,1 settimane	2,1 settimane
Percentuale di soggetti con risposta completa dell'ulcera orale alla settimana 12 (NRI)	22,3%	52,9%
Percentuale di soggetti con risposta parziale dell'ulcera orale ^d alla settimana 12 (NRI)	47,6%	76,0%

ITT=intent to treat; LS=minimi quadrati; MI=imputazione multipla; MMRM=modello a effetti misti per le misure ripetute; NRI=imputazione senza risposta; BID=due volte al giorno.

^a valore $p < 0,0001$ per tutti gli apremilast vs. placebo

^b AUC= Area Sotto la Curva.

^c VAS= Scala Analogica Visiva; 0 = nessun dolore, 100 = peggior dolore possibile.

^d Risposta parziale delle ulcere orali=numero delle ulcere orali ridotto del $\geq 50\%$ dopo il basale (analisi esplorativa); valore p nominale: $< 0,0001$

di ulcere orali al basale sono state 4,2 e 3,9 nei bracci apremilast e placebo, rispettivamente.

L'endpoint primario era l'Area Sotto la Curva (AUC) del numero di ulcere orali dal basale fino alla settimana 12. Gli endpoint secondari comprendevano altre misure delle ulcere orali: dolore dell'ulcera orale secondo la Scala Analogica Visiva (VAS), percentuale di pazienti liberi da ulcere orali (risposta completa), tempo di insorgenza della risoluzione dell'ulcera orale e percentuale di pazienti che ottengono la risoluzione delle ulcere orali entro la settimana 6 e che rimangono liberi da ulcere orali, a ogni visita, per almeno altre 6 settimane durante la fase di trattamento controllato con placebo, della durata di 12 settimane. Altri endpoint comprendevano il punteggio relativo all'attività

della sindrome di Behçet (Behçet's Syndrome Activity Score, BSAS), il modulo relativo all'attività attuale di BD (Current Activity Form - BDCAF), incluso il punteggio dell'indice di attività attuale di BD (Current Activity Index - BDCAI), la percezione del paziente relativa all'attività della malattia, la percezione complessiva del medico dell'attività della malattia e il questionario sulla qualità della vita con BD (Quality of Life Questionnaire - BD QoL).

Misurazione delle ulcere orali

Apremilast 30 mg due volte al giorno ha determinato un miglioramento significativo nelle ulcere orali, come dimostrato dalla AUC per il numero di ulcere orali, dal basale fino alla settimana 12 ($p < 0,0001$), rispetto al placebo.

Miglioramenti significativi in altre misure delle ulcere orali sono

Figura 2. Numero medio di ulcere orali per punto temporale fino alla settimana 64 (popolazione ITT; DAO)

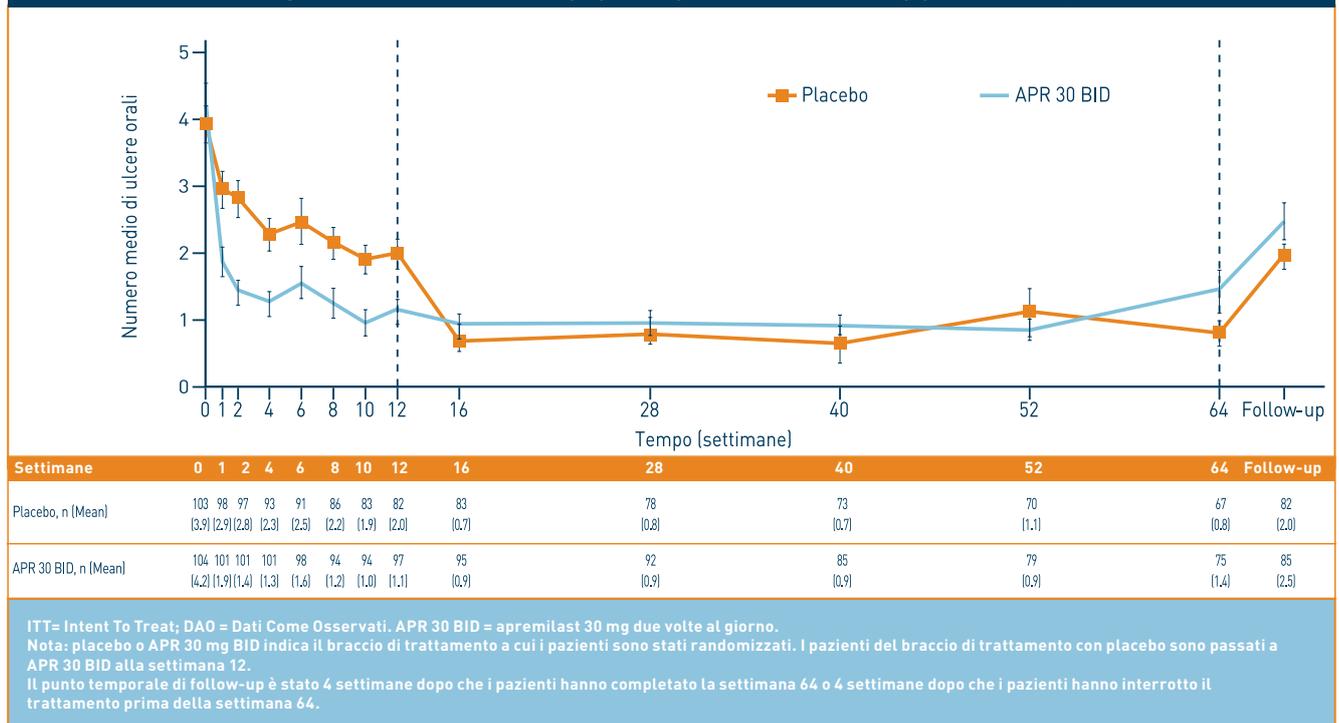
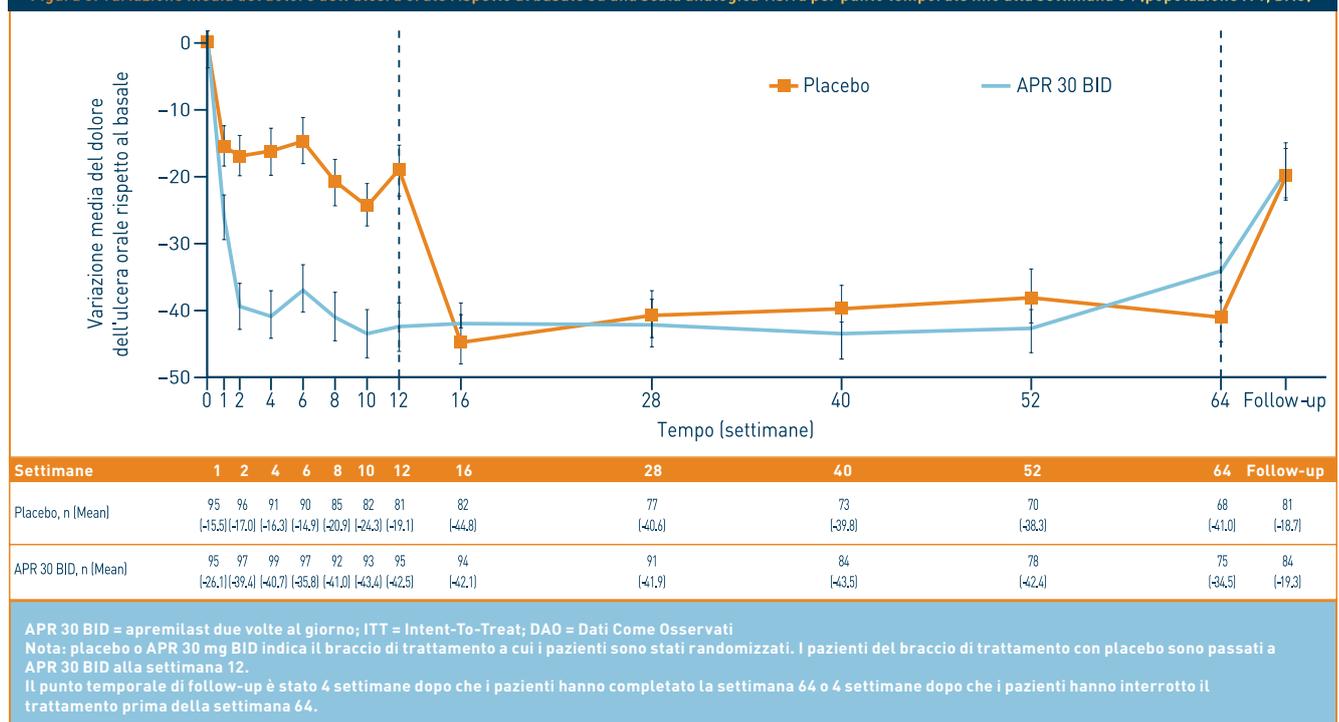


Figura 3. Variazione media del dolore dell'ulcera orale rispetto al basale su una scala analogica visiva per punto temporale fino alla settimana 64 (popolazione ITT; DAO)



stati dimostrati alla settimana 12.

Tra 104 pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 75 pazienti (circa il 72%) sono rimasti in questo trattamento alla settimana 64. Una significativa riduzione nel numero medio delle ulcere orali e del dolore dell'ulcera orale è stata osservata nel braccio di trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno rispetto al gruppo di trattamento con placebo in occasione di ciascuna visita, già dalla settimana 1 fino alla settimana 12, per il numero di ulcere orali ($p \leq 0,0015$) e per il dolore dell'ulcera orale ($p \leq 0,0035$). Tra i pazienti che sono stati trattati in modo continuativo con apremilast e sono rimasti nello studio, i miglioramenti nelle ulcere orali e nella riduzione del dolore dell'ulcera orale sono stati mantenuti fino alla settimana 64 (figure 2 e 3).

Tra i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno che sono rimasti nello studio, le percentuali di pazienti con risposta completa e risposta parziale delle ulcere orali sono state mantenute fino alla settimana 64 (53,3% e 76,0% rispettivamente).

Miglioramenti nell'attività complessiva della malattia di Behçet

Apremilast 30 mg due volte al giorno, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione significativa nell'attività complessiva della malattia, come dimostrato dalla variazione media dal basale alla settimana 12 nella BSAS ($p < 0,0001$) e nel BDCAF (BDCAI, percezione del paziente dell'attività della malattia, e percezione complessiva del medico dell'attività della malattia; p -value $\leq 0,0335$ per tutti e tre i componenti).

Tra i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, che sono rimasti nello studio, i miglioramenti (variazione media dal basale) sono stati mantenuti alla settimana 64 sia nella BSAS sia nel BDCAF.

Miglioramenti nella qualità della vita

Apremilast 30 mg due volte al giorno, rispetto al placebo, ha determinato un miglioramento significativamente più elevato nella qualità della vita (QoL) alla settimana 12, come dimostrato mediante il questionario BD QoL ($p = 0,0003$).

Tra i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, che sono rimasti nello studio, il miglioramento nel BD QoL è stato mantenuto fino alla settimana 64.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Apremilast è ben assorbito, con una biodisponibilità orale assoluta di circa il 73% e picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) che si verifica a un tempo mediano (t_{max}) di circa 2,5 ore. La farmacocinetica di apremilast è lineare, con un aumento proporzionale alla dose dell'esposizione sistemica nell'intervallo posologico da 10 a 100 mg/die. L'accumulo è minimo quando apremilast viene somministrato una volta al giorno ed è pari a circa il 53% nei soggetti sani e al 68% nei pazienti con psoriasi, in caso di somministrazione due volte al giorno. La co-somministrazione con cibo non altera la biodisponibilità; pertanto, apremilast può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche umane di apremilast è di circa il 68%. Il volume di distribuzione (Vd) apparente medio è di circa 87 L, indicando una distribuzione extra vascolare.

Biotrasformazione

Apremilast viene ampiamente metabolizzato sia dalle vie mediate dal CYP sia dalle vie non mediate dal CYP, incluse ossidazione, idrolisi e coniugazione; ciò suggerisce l'improbabilità che l'inibizione di una singola via di clearance possa causare una marcata interazione farmaco-farmaco. Il metabolismo ossidativo di apremilast è mediato principalmente dal CYP3A4, con contributi di minore entità del CYP1A2 e CYP2A6. Apremilast è il principale componente in circolo dopo la somministrazione orale. Apremilast subisce un ampio metabolismo e solo il 3% e 7% del composto originario somministrato vengono recuperati nelle urine e nelle feci rispettivamente. Il principale metabolita inattivo

in circolo è il glucoronide coniugato di apremilast O-demetilato (M12). Essendo apremilast un substrato del CYP3A4, l'esposizione ad apremilast è ridotta in caso di co-somministrazione con rifampicina, un forte induttore del CYP3A4.

In vitro apremilast non è un inibitore o induttore degli enzimi del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che la co-somministrazione di apremilast con substrati degli enzimi del CYP influisca sulla clearance e sull'esposizione dei principi attivi metabolizzati dagli enzimi del CYP.

In vitro apremilast è un substrato e un debole inibitore della P-glicoproteina ($IC_{50} > 50 \mu M$); tuttavia, non si prevede il verificarsi di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti mediate attraverso la P-gp.

In vitro apremilast ha un effetto inibitore minimo o assente ($IC_{50} > 10 \mu M$) sui trasportatori di anioni organici (Organic Anion Transporter, OAT) 1 e 3, sul trasportatore di cationi organici (Organic Cation Transporter, OCT) 2, sui polipeptidi trasportatori di anioni organici (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) 1B1 e 1B3, o sulla proteina di resistenza del cancro al seno (breast cancer resistance protein, BCRP) e non è un substrato per questi trasportatori. Pertanto, sono improbabili interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti in caso di co-somministrazione di apremilast con farmaci che sono substrati o inibitori di questi trasportatori.

Eliminazione

La clearance plasmatica di apremilast è in media circa 10 L/h in soggetti sani, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 9 ore. Dopo la somministrazione orale di apremilast radiomarcato, circa il 58% e il 39% della radioattività si recuperano rispettivamente nelle urine e nelle feci, mentre circa il 3% e il 7% della dose radioattiva si recuperano sotto forma di apremilast rispettivamente nelle urine e nelle feci.

Pazienti anziani

Apremilast è stato studiato in soggetti sani giovani e anziani. L'esposizione nei soggetti anziani (da 65 a 85 anni di età) è circa il 13% più elevata nell'AUC e circa il 6% più elevata nella C_{max} per apremilast, rispetto ai soggetti giovani (da 18 a 55 anni di età). I dati di farmacocinetica nei soggetti di età superiore a 75 anni negli studi clinici sono limitati. Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

Compromissione renale

Non esiste una differenza significativa nella farmacocinetica di apremilast tra i soggetti con lieve o moderata compromissione renale e i soggetti sani abbinati ($N = 8$ ciascuno). I risultati confermano che non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve e moderata compromissione renale. La dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno nei pazienti con grave compromissione renale (eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m^2 o $CL_{Cr} < 30$ mL/min). In 8 soggetti con grave compromissione renale a cui era stata somministrata una dose singola di 30 mg di apremilast, l'AUC e la C_{max} di apremilast risultavano aumentate rispettivamente dell'89% e del 42%.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di apremilast e del suo principale metabolita M12 non è influenzata da una moderata o grave compromissione epatica. Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute. Non vi sono evidenze di potenziale immunotossicità, irritazione cutanea o fototossicità.

Fertilità e primo sviluppo embrionale

In uno studio di fertilità su topi maschi, apremilast a dosi orali di 1, 10, 25 e 50 mg/kg/die non ha provocato effetti sulla fertilità maschile; la dose priva di effetti avversi osservati (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) per la fertilità maschile era superiore a 50 mg/kg/die, 3 volte l'esposizione clinica.

In uno studio combinato di fertilità e tossicità nello sviluppo embriofetale, condotto in femmine di topo a dosi orali di 10, 20, 40 e 80 mg/kg/die, si sono osservati un prolungamento dei cicli estrali e un aumento del tempo di accoppiamento a una dose di 20 mg/kg/die e oltre; ciononostante, tutti i topi si sono accoppiati e nessun effetto è stato osservato sui tassi di gravidanza. La NOEL (No Observed Effect Level) per la fertilità femminile era di 10 mg/kg/die (1,0 volte l'esposizione clinica).

Sviluppo embriofetale

In uno studio combinato di fertilità e tossicità nello sviluppo embriofetale condotto in femmine di topo a dosi orali di 10, 20, 40 e 80 mg/kg/die, il peso assoluto e/o relativo del cuore delle madri risultava aumentato a dosi di 20, 40 e 80 mg/kg/die. Aumento del numero di riassorbimenti precoci e riduzione del numero di tarsi ossificati sono stati osservati a 20, 40 e 80 mg/kg/die. Riduzione del peso fetale e ritardo dell'ossificazione dell'osso sopraoccipitale del cranio sono stati osservati a 40 e 80 mg/kg/die. La NOEL materna e per lo sviluppo nel topo era 10 mg/kg/die (1,3 volte l'esposizione clinica).

In uno studio di tossicità nello sviluppo embriofetale condotto nelle scimmie, dosi orali di 20, 50, 200 e 1.000 mg/kg/die hanno causato un aumento dose-correlato della perdita prenatale (aborti) a dosi di 50 mg/kg/die e oltre; nessun effetto correlato alla sostanza in esame nella perdita prenatale è stato osservato a 20 mg/kg/die (1,4 volte l'esposizione clinica).

Sviluppo prenatale e postnatale

In uno studio prenatale e postnatale, apremilast è stato somministrato per via orale a femmine di topo gravide a dosi di 10, 80 e 300 mg/kg/die dal Giorno di Gestazione (GD) 6 al giorno 20 di allattamento. Riduzione ed aumento del peso corporeo nella madre e un decesso associato a difficoltà nel parto sono stati osservati a 300 mg/kg/die. Segni fisici di tossicità materna associati al parto sono stati osservati inoltre in un topo a ciascuna delle dosi di 80 e 300 mg/kg/die. Aumento dei decessi della prole in fase perinatale e postnatale e ridotto peso corporeo della prole durante la prima settimana di allattamento sono stati osservati a \geq 80 mg/kg/die (\geq 4,0 volte l'esposizione clinica). Non vi sono stati effetti correlati ad apremilast sulla durata della gravidanza, sul numero di femmine di topo gravide al termine del periodo di gestazione, sul numero di topi che hanno partorito, né effetti sullo sviluppo nella prole oltre il 7° giorno postnatale. È probabile che gli effetti sullo sviluppo della prole osservati durante la prima settimana del periodo postnatale fossero connessi alla tossicità per la prole correlata ad apremilast (riduzione del peso e della vitalità della prole) e/o alla mancanza di cure materne (incidenza più elevata di assenza di latte nello stomaco della prole). Tutti gli effetti sullo sviluppo sono stati osservati durante la prima settimana del periodo postnatale; nessun effetto correlato ad apremilast è stato osservato durante i restanti periodi pre- e post-svezzamento, inclusi i parametri di maturazione sessuale, comportamento, accoppiamento, fertilità e uterini. La NOEL nel topo per tossicità materna e generazione F1 è stata di 10 mg/kg/die (1,3 volte l'AUC clinica).

Studi di cancerogenicità

Gli studi di cancerogenicità condotti nei topi e nei ratti non hanno evidenziato cancerogenicità correlata al trattamento con apremilast.

Studi di genotossicità

Apremilast non è genotossico. Apremilast non ha indotto mutazioni in un test di Ames né aberrazioni cromosomiche in colture di linfociti del sangue periferico umano, in presenza o in assenza di attivazione metabolica. Apremilast non è risultato clastogenico in un test del micronucleo nel topo in vivo, a dosi fino a 2.000 mg/kg/die.

Altri studi

Non vi sono evidenze di potenziale immunotossicità, irritazione cutanea o fototossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato.

Film di rivestimento

Alcol (polivinilico)
Titanio biossido (E171)
Macrogol (3350)

Talco

Ossido di ferro rosso (E172)

Le compresse da 20 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172).

Le compresse da 30 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg compresse rivestite con film (confezione per l'inizio del trattamento)

Blister in PVC/alluminio contenenti 27 compresse rivestite con film (4 compresse da 10 mg, 4 compresse da 20 mg, 19 compresse da 30 mg).

Otezla 30 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film, in confezioni da 56 e 168 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg compresse rivestite con film (confezione per l'inizio del trattamento)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/981/002 – confezione da 56 compresse

EU/1/14/981/003 – confezione da 168 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015

Data del rinnovo più recente: 23 agosto 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Otezla®

Confezione da 4 compresse da 10 mg + 4 compresse da 20 mg +19 compresse da 30 mg - compresse rivestite con film (starter pack) - prezzo al pubblico € 668,41*

Confezione da 56 compresse rivestite con film da 30 mg - prezzo al pubblico € 1386,34*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, reumatologo, internista (RRL).

Classe A, prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico PT

*A tale prezzo vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.

Per il trattamento di pazienti adulti con ulcere orali associate alla malattia di Behçet (BD) che sono candidati alla terapia sistemica, Otezla non è dispensabile a carico del SSN.

AMGEN®