

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bratiti 10 mg + 20 mg + 30 mg comprimate filmate  
Bratiti 30 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### Bratiti 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține apremilast 10 mg .

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 48 mg.

#### Bratiti 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține apremilast 20 mg .

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 95 mg.

#### Bratiti 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține apremilast 30 mg .

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 143 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

#### Bratiti 10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de 10 mg, alungite, de culoare roz, marcat cu „10” pe o față și neted pe cealaltă față, cu lungime de 8 mm și lățime de 3 mm.

#### Bratiti 20 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de 20 mg, alungit, de culoare portocalie, marcat cu „20” pe o față și neted pe cealaltă față, cu lungime de 12 mm și lățime de 6 mm.

#### Bratiti 30 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de 30 mg, alungit, de culoare brun-roșietic, netede pe ambele fețe, cu lungime de 13 mm și lățime de 7 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Artrită psoriazică

Bratiti, administrat ca monoterapie sau în asociere cu Medicamente Antireumatice Modificatoare ale Bolii (MARMB), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB (vezi pct. 5.1).

#### Psoriazis

Bratiti este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA).

#### Boala Behçet

Bratiti este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu ulcerări bucale asociate cu boala Behçet (BB), care sunt candidați pentru terapie sistemică.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Bratiti trebuie inițiat de către specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul psoriazisului, al artritei psoriazice sau al bolii Behçet.

#### Doze

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineata și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, așa cum se arată mai jos, în tabelul 1. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia.

**Tabelul 1. Programul de creștere treptată a dozei**

Ziua 1		Ziua 2		Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5		Ziua 6 și după aceea	
Dimineata	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara	
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

În timpul studiilor-pivot, cea mai semnificativă îmbunătățire a fost observată în primele 24 săptămâni de tratament pentru APs și PSOR și în primele 12 săptămâni de tratament pentru BB. Dacă un pacient nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după această perioadă, tratamentul trebuie reevaluat. Răspunsul pacientului la tratament trebuie evaluat în mod regulat.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.8 și 5.2).

##### Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml pe minut, estimat utilizând ecuația Cockcroft-Gault). Pentru creșterea treptată, inițială a dozei la această grupă, se recomandă creșterea treptată a dozei de apremilast utilizând numai programul de dimineată prezentat în tabelul 1 și ca dozele de seară să fie omise (vezi pct. 5.2).

### Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea apremilast la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Bratiti se administrează pe cale orală. Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi deoarece zdrobirea comprimatului i-ar putea afecta caracteristicile. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină (vezi pct. 4.6)

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Diaree, greață și vărsături

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de diaree, greață și vărsături severe, asociate cu utilizarea apremilastului. Majoritatea reacțiilor au apărut în primele câteva săptămâni de tratament. În anumite cazuri, pacienții au fost internați în spital. Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste pot prezenta un risc mai mare de complicații. În cazul în care pacienții prezintă diaree, greață sau vărsături severe, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu apremilast.

### Tulburări psihice

Apremilast este asociat cu un risc crescut de tulburări psihice, cum ar fi insomnia și depresia. Au fost observate cazuri de ideeție și comportament suicidar, inclusiv suicid, la pacienții cu sau fără antecedente de depresie (vezi pct. 4.8). Riscurile și beneficiile inițierii sau continuării tratamentului cu apremilast trebuie evaluate cu atenție în cazul în care pacienții raportează simptome psihice anterioare sau existente sau în cazul în care se intenționează administrarea unui tratament concomitent cu alte medicamente care pot provoca evenimente psihice. Pacienții și însoțitorii trebuie instruiți să anunțe medicul cu privire la orice modificări de comportament sau de stare de spirit și la apariția ideeției suicidare. În cazul în care pacienții manifestă simptome psihice noi sau agravarea acestora, ideeție de suicid sau tentativă de suicid, se recomandă întreruperea tratamentului cu apremilast.

### Insuficiență renală severă

Doza de Bratiti trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Pacienți subponderali

Pacienților care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate. În cazul unei scăderi în greutate inexplicabile și semnificative din punct de vedere clinic, acești pacienți trebuie evaluați de către un medic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

### Excipienți cu efect cunoscut

Bratiti conține lactoză Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic al citocromului P450 3A4 (CYP3A4), a dus la reducerea expunerii sistemice a apremilastului, ceea ce poate avea ca rezultat

pierderea eficacității apremilastului. Prin urmare, utilizarea de inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare) împreună cu apremilast nu este recomandată. Administrarea concomitentă a apremilastului cu doze multiple de rifampicină a dus la o scădere a ariei de sub curba variației în timp a concentrației (ASC) și a concentrației maxime în ser ( $C_{max}$ ) a apremilastului cu aproximativ 72% și, respectiv, 43%. Expunerea apremilastului scade atunci când acesta este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină) și poate avea ca rezultat un răspuns clinic redus.

În cadrul studiilor clinice, apremilastul a fost administrat concomitent cu terapia topică (inclusiv corticosteroizi, șampon pe bază de gudron de cărbune și preparate pentru scalp cu acid salicilic) și cu fototerapia UVB.

Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între ketoconazol și apremilast. Apremilast poate fi administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4, cum ar fi ketoconazolul.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între apremilast și metotrexat la pacienții cu artrită psoriazică. Apremilast poate fi administrat concomitent cu metotrexat.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între apremilast și contraceptivele orale care conțin etinilestradiol și norgestimat. Apremilast poate fi administrat concomitent cu contraceptive orale.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femeile aflate la vârsta fertilă

Sarcina trebuie să fie exclusă înainte de a se putea iniția tratamentul. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă, în scopul prevenirii sarcinii pe durata tratamentului.

##### Sarcina

Datele cu privire la utilizarea apremilastului la femeile gravide sunt limitate.

Apremilast este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Efectele apremilastului asupra sarcinii au inclus letalitate embrion-fetală, la șoareci și maimuțe, și greutate fetală scăzută și osificare întârziată la șoareci, la doze mai mari decât cea mai mare doză recomandată în prezent pentru oameni. Aceste efecte nu au fost observate atunci când expunerea la animale a fost egală cu de 1,3 ori expunerea clinică (vezi pct. 5.3).

##### Alăptarea

Apremilast a fost detectat în laptele femelelor de șoarece care alăptau (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă apremilast sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat; prin urmare, apremilast nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la oameni. În cadrul studiilor la animale efectuate la șoareci, nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității la masculi la valori ale expunerii egale cu de 3 ori expunerea clinică, iar la femele la valori ale expunerii egale cu de 1 ori expunerea clinică. Pentru date preclinice privind fertilitatea, vezi pct. 5.3.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Apremilast nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent cu apremilast în APs și PSOR sunt tulburările gastro-intestinale (GI), inclusiv diareea (15,7%) și greața (13,9%). Celelalte reacții adverse raportate cel mai frecvent includ infecții ale tractului respirator superior (8,4%), cefalee (7,9%) și cefalee de tensiune (7,2%) și sunt în cea mai mare parte ușoare sau moderate ca severitate.

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate cu apremilast în BB sunt diareea (41,3%), greața (19,2%), cefaleea (14,4%), infecțiile tractului respirator superior (11,5%), durerea în partea superioară a abdomenului (8,7%), vărsăturile (8,7%) și durerea de spate (7,7%), fiind în mare parte de severitate ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut în general în primele 2 săptămâni de tratament și de obicei s-au remis în decurs de 4 săptămâni.

Reacțiile de hipersensibilitate sunt observate mai puțin frecvent vezi pct. 4.3).

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu apremilast sunt prezentate mai jos pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența tuturor reacțiilor adverse. În cadrul fiecărei grupe ASO și de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse la medicament au fost stabilite pe baza datelor provenite din programul de dezvoltare clinică a apremilastului și din experiența după punerea pe piață. Frecvențele reacțiilor adverse la medicament sunt cele raportate în grupurile cu apremilast ale celor patru studii de Fază III privind artrita psoriazică activă (n = 1945) sau ale celor două studii de Fază III privind psoriazisul (n = 1184) și în studiul de fază III privind BB (n = 207) cea mai mare frecvență provenită din oricare grup de date este prezentată în tabelul 2.

Frecvențele sunt definite drept: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 2. Rezumatul reacțiilor adverse în artrita psoriazică (APs, psoriazis (PSOR) și boala Behçet (BB)**

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție a tractului respirator superior <sup>a</sup>
	Frecvente	Bronșită
		Rinofaringită*
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului alimentar*
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
		Depresie
	Mai puțin frecvente	Ideație și comportament suicidar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee*, <sup>a</sup>
	Frecvente	Migrenă*
		Cefalee de tensiune *
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree*
		Greață*
	Frecvente	Vărsături*

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
		Dispepsie
		Scaune frecvente
		Durere în partea superioară a abdomenului*
		Boală de reflux gastroesofagian
	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastro-intestinală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupecie cutanată
		Urticarie
	Cu frecvență necunoscută	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere de spate*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală

\*Cel puțin una dintre aceste reacții adverse a fost raportată ca fiind gravă

<sup>a</sup> Cu frecvență raportată ca frecvente în APs și PSOR

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Tulburări psihice

În studiile clinice și experiența după punerea pe piață, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de ideeație și comportament suicidar, iar cazuri de sinucidere au fost raportate după punerea pe piață. Pacienții și însoțitorii trebuie instruiți să anunțe medicul cu privire la orice ideeație suicidară (vezi pct 4.4).

#### Scăderea greutății corporale

Greutatea pacienților a fost măsurată cu regularitate în cadrul studiilor clinice. Scăderea în greutate medie observată la pacienții cu APs și PSOR tratați timp de până la 52 săptămâni cu apremilast a fost de 1,99 kg. În total, o scădere în greutate de 5-10% a fost observată la 14,3% din pacienții cărora li se administra apremilast, iar o scădere în greutate mai mare de 10% a fost observată la 5,7% din pacienții cărora li se administra apremilast. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat consecințe clinice evidente ale scăderii în greutate. În total, 0,1% din pacienții tratați cu apremilast au întrerupt tratamentul din cauza reacției adverse de scădere în greutate. Scăderea medie în greutate observată la pacienții cu BB tratați cu apremilast timp de 52 de săptămâni a fost de 0,52 kg. Un total de 11,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat apremilast au observat scădere în greutate între 5-10%, în timp ce 3,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat apremilast au observat o scădere în greutate mai mare de 10%. Niciunul dintre acești pacienți nu a suferit consecințe clinice clare în urma scăderii în greutate. Niciunul dintre pacienți nu a oprit participarea la studiu din cauza reacției adverse de scădere în greutate.

A se vedea atenționarea suplimentară de la pct. 4.4 pentru pacienții care sunt subponderali la începutul tratamentului.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți vârstnici

Din experiența după punerea pe piață, pacienții vârstnici, cu vârsta  $\geq 65$  ani, pot prezenta un risc mai mare de apariție a complicațiilor diaree, greață sau vărsături severe (vezi pct. 4.4).

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

Siguranța apremilastului nu a fost evaluată la pacienții cu APs, PSOR sau BB și insuficiență hepatică.

##### Pacienți cu insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice privind APs, PSOR sau BB, profilul de siguranță observat la pacienții cu insuficiență renală ușoară a fost comparabil cu cel observat la pacienții cu funcție renală normală. În

cadrul studiilor clinice, siguranța apremilastului nu a fost evaluată la pacienții cu APs, PSOR sau BB și insuficiență renală moderată sau severă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro), website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Apremilast a fost studiat la subiecți sănătoși la o doză zilnică totală maximă de 100 mg (administrată ca 50 mg de două ori pe zi) timp de 4,5 zile, fără dovezi de toxicități care să impună limitarea dozei. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru a depista eventualele semne sau simptome de efecte adverse și să se instituie tratament simptomatic. În caz de supradozaj, se recomandă îngrijirea simptomatică și de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA32

#### Mecanism de acțiune

Apremilast, un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală, acționează la nivel intracelular pentru a modula o rețea de mediatori proinflamatori și antiinflamatori. PDE4 este o PDE specifică adenosin monofosfatului ciclic (cAMP) și PDE dominantă în celulele inflamatorii.

Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii. AMP ciclic modulează, de asemenea, valorile de citokine antiinflamatorii, cum ar fi IL-10. Implicarea acestor mediatori proinflamatori și antiinflamatori în artrita psoriazică și psoriazis este dovedită.

#### Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu artrită psoriazică, apremilast a modulată semnificativ, dar nu a inhibat complet, valorile de proteine plasmatică ale IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 și TNF- $\alpha$ . După 40 săptămâni de tratament cu apremilast, s-a observat o scădere a valorilor de proteine plasmatică ale IL-17 și IL-23 și o creștere a IL-10. În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, apremilast a redus îngroșarea epidermică la nivelul pielii lezionale, infiltrarea de celule inflamatorii și exprimarea genelor proinflamatorii, inclusiv a celor pentru sinteza indusă cu ajutorul oxidului nitric (SION), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 și IL-8. În studiile clinice la pacienții cu boala Behçet tratați cu apremilast a existat o asociere pozitivă semnificativă între modificarea concentrației plasmatică a TNF-alfa și eficacitatea clinică, măsurată prin numărul de ulcerații bucale.

Apremilast administrat în doze de până la 50 mg de două ori pe zi nu a prelungit intervalul QT la subiecții sănătoși.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Artrită psoriazică*

Siguranța și eficacitatea apremilastului au fost evaluate în 3 studii multicentrice, randomizate, dublu-orb și placebo controlate (studiile PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3), cu un design similar, care au fost efectuate la pacienți adulți cu APs activă ( $\geq 3$  articulații umflatae și  $\geq 3$  articulații sensibile) în

poftida tratamentului anterior cu MARMB cu molecule mici sau biologice. În total, 1493 de pacienți au fost randomizați și s-a administrat placebo, apremilast 20 mg sau apremilast 30 mg, pe cale orală de două ori pe zi.

Pacienții din aceste studii fuseseră diagnosticați cu APs cu cel puțin 6 luni în urmă. În cadrul studiului PALACE 3, a fost necesară pentru includere prezența unei leziuni psoriazice cutanate (cel puțin 2 cm în diametru). Apremilast a fost utilizat ca monoterapie (34,8%) sau în asociere cu doze stabile de MARMB cu molecule mici (65,2%). Pacienților li s-a administrat apremilast în asociere cu una sau mai multe dintre următoarele: metotrexat (MTX,  $\leq 25$  mg/săptămână, 54,5%), sulfasalazină (SSZ,  $\leq 2$  g/zi, 9,0%) și leflunomidă (LEF;  $\leq 20$  mg/zi, 7,4%). Tratamentul concomitent cu MARMB biologice, inclusiv blocanți TNF, nu a fost permis. În cele 3 studii au fost înrolați pacienți cu fiecare subtip de APs, inclusiv poliartrită simetrică (62,0%), oligoartrită asimetrică (26,9%), artrită a articulației interfalangiene distale (IFD) (6,2%), artrită mutilans (2,7%) și spondilită predominantă (2,1%). Pacienții cu entezopatie preexistentă (63%) sau dactilită preexistentă (42%) au fost înrolați. În total, 76,4% din pacienți fuseseră tratați anterior numai cu MARMB cu molecule mici și 22,4% din pacienți fuseseră tratați cu MARMB biologice, fiind incluși aici și cei 7,8% care prezentaseră eșec terapeutic în cazul MARMB biologic administrat anterior. Durata mediană a APs era de 5 ani.

Pe baza designului studiului, pacienții al căror număr de articulații sensibile și umflate nu s-a îmbunătățit cu cel puțin 20% erau considerați nerespondenți în săptămâna 16. Pacienții cu placebo care erau considerați nerespondenți erau randomizați din nou în raport de 1:1 și în regim orb la apremilast 20 mg de două ori pe zi sau 30 mg de două ori pe zi. În săptămâna 24, toți pacienții la care s-a administrat placebo rămași erau schimbați la apremilast 20 sau 30 mg de două ori pe zi. După 52 săptămâni de tratament, pacienții au putut continua administrarea de apremilast 20 mg sau 30 mg în regim deschis în cadrul extensiei pe termen lung a studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3, pentru o durată totală a tratamentului de până la 5 ani (260 săptămâni).

Criteriul de evaluare primar a fost procentajul de pacienți care obțineau un răspuns ACR 20 (American College of Rheumatology - Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 16.

Tratamentul cu apremilast a dus la îmbunătățiri semnificative ale semnelor și simptomelor de APs, așa cum au fost evaluate prin criteriile de răspuns ACR 20, comparativ cu placebo, în săptămâna 16. Proporția de pacienți cu răspunsuri ACR 20/50/70 (din cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3, precum și datele grupate pentru studiile PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3) pentru apremilast 30 mg de două ori pe zi în săptămâna 16 sunt prezentate în tabelul 3. Răspunsurile ACR 20/50/70 s-au menținut în săptămâna 24.

În rândul pacienților care au fost randomizați inițial la tratamentul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi, ratele de răspuns ACR 20/50/70 s-au menținut până în săptămâna 52 în cadrul studiilor grupate PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 (figura 1).

**Tabelul 3. Proporția de pacienți cu răspunsuri ACR în săptămâna 16 în cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 și al studiilor grupate**

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		GRUPATE	
Na	Placebo +/- MARMB N = 168	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 168	Placebo +/- MARMB N = 159	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 162	Placebo +/- MARMB N = 169	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 167	Placebo +/- MARMB N = 496	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 497
ACR 20 <sup>a</sup>								
Săptămâna 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								



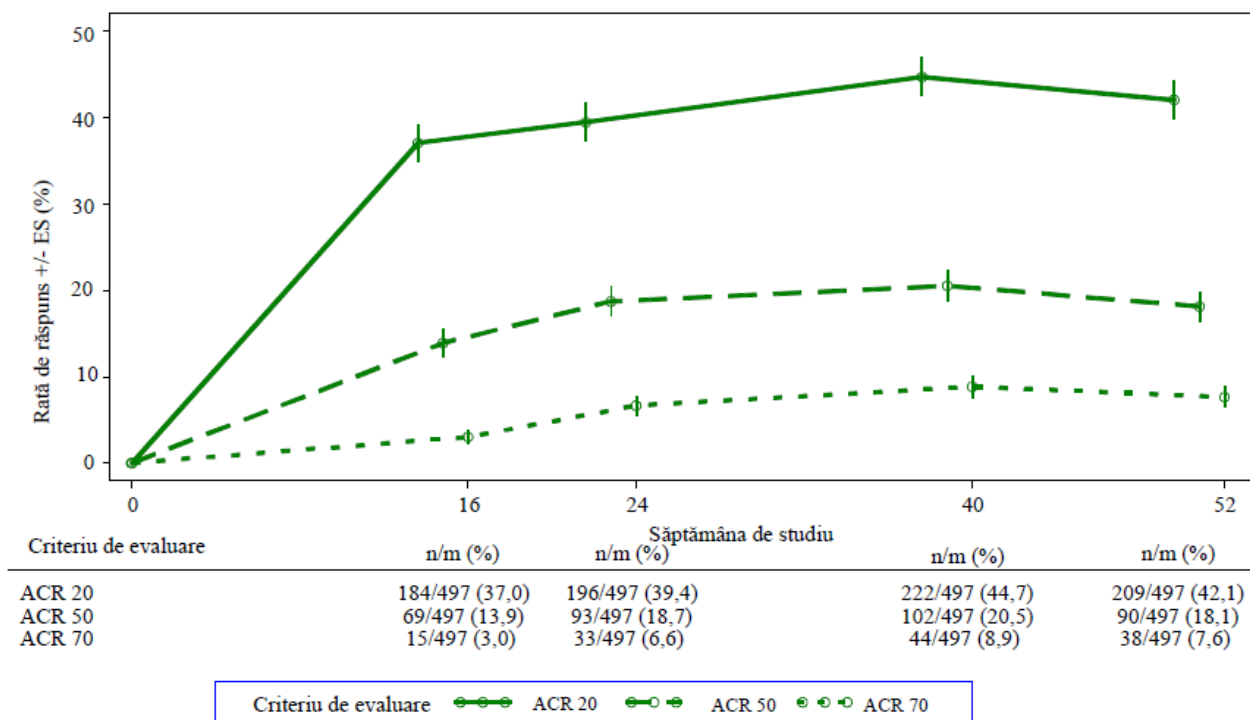
<b>Săptămâna 16</b>	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
<b>ACR 70</b>								
<b>Săptămâna 16</b>	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

\*p ≤ 0,01 pentru apremilast comparativ cu placebo.

\*\*p ≤ 0,001 pentru apremilast comparativ cu placebo.

<sup>a</sup> N este numărul de pacienți randomizați și tratați.

**Figura 1** Proportia de respondenți ACR 20/50/70 până în săptămâna 52 în cadrul analizei grupate a studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 (ANR\*)



\*ANR: Atribuire nerespondenți. Subiecții care au întrerupt participarea prematur, înainte de momentul de timp dat, și subiecții care nu aveau suficiente date pentru o determinare categorică a stării de răspuns la momentul de timp dat sunt contorizați drept nerespondenți.

Dintre cei 497 de pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 375 (75%) pacienți urmau în continuare acest tratament în săptămâna 52. La acești pacienți, răspunsurile ACR 20/50/70 în săptămâna 52 au fost de 57%, 25% și, respectiv, 11%. Dintre cei 497 de pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 375 (75%) pacienți au intrat în studiile de extensie pe termen lung, și dintre aceștia, 221 de pacienți (59%) urmau în continuare acest tratament în săptămâna 260. Răspunsurile ACR s-au menținut în cadrul studiilor de extensie în regim deschis pe termen lung pe o perioadă de până la 5 ani.

Răspunsurile observate în grupul tratat cu apremilast au fost similare la pacienții cărora li s-au administrat și cărora nu li s-au administrat MARMB concomitente, inclusiv MTX. Pacienții tratați anterior cu MARMB sau medicamente biologice, cărora li s-a administrat apremilast, au obținut un răspuns ACR 20 mai mare în săptămâna 16 decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

S-au observat răspunsuri ACR similare la pacienții cu diferite subtipuri de APs, inclusiv IFD. Numărul de pacienți cu subtipurile de artrită mutilans și spondilită predominantă a fost prea mic pentru a permite o evaluare semnificativă.

În cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3, îmbunătățirile itemului pentru proteina C reactivă (PCR) al Scalei privind Activitatea Bolii (*Disease Activity Scale* = DAS) 28 și ale proporției de pacienți care au atins criteriile modificate de răspuns al artritei psoriazice active (PsARC) au fost mai mari în cadrul grupului cu apremilast, comparativ cu placebo, în săptămâna 16 (valoare p nominală:  $p \leq 0,0004$ , respectiv valoare  $p \leq 0,0017$ ). Aceste îmbunătățiri s-au menținut în săptămâna 24. În rândul pacienților care au continuat tratamentul cu apremilast la care au fost randomizați la începutul studiului, scorul DAS28 (CRP) și răspunsul conform PsARC s-au menținut până în săptămâna 52.

În săptămânile 16 și 24, s-au observat îmbunătățiri ale parametrilor activității periferice caracteristice artritei psoriazice (de exemplu numărul de articulații umflante, numărul de articulații dureroase/sensibile, dactilită și entezită) și ale manifestărilor cutanate ale psoriazisului la pacienții tratați cu apremilast. În rândul pacienților care au continuat tratamentul cu apremilast la care au fost randomizați la începutul studiului, aceste îmbunătățiri s-au menținut până în săptămâna 52.

Răspunsurile clinice s-au menținut în aceiași parametri ai activității periferice, precum și în ceea ce privește manifestările cutanate ale psoriazisului în studiile de extensie în regim deschis, pentru o durată de tratament de până la 5 ani.

#### Funcționarea fizică și calitatea vieții legată de sănătate

Pacienții tratați cu apremilast au manifestat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a funcționării fizice, așa cum este evaluată prin modificarea față de intrarea în studiu a indexului de dizabilitate al chestionarului de evaluare a stării de sănătate (HAQ-DI), comparativ cu placebo, în săptămâna 16 din studiile PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 și din studiile grupate. Îmbunătățirea scorurilor HAQ-DI s-a menținut în săptămâna 24.

În rândul pacienților care au fost randomizați inițial la tratamentul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi, modificarea în săptămâna 52 față de intrarea în studiu a scorurilor HAQ-DI a fost de -0,333 în grupul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi, în cadrul unei analize grupate a fazei în regim deschis a studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3.

În cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3, s-au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții legate de sănătate, așa cum a fost măsurată pe baza modificărilor față de intrarea în studiu ale domeniului de funcționare fizică (FF) din Sondajul asupra stării de sănătate, forma prescurtată - versiunea 2 (SF-36v2), și ale scorurilor Evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică - Oboseală (FACIT - oboseală) la pacienții tratați cu apremilast, comparativ cu placebo, în săptămânile 16 și 24. În rândul pacienților care au continuat tratamentul cu apremilast la care au fost randomizați inițial la începutul studiului, îmbunătățirea funcționării fizice și a scorului FACIT - oboseală s-a menținut până în săptămâna 52.

Funcția fizică îmbunătățită conform evaluării prin scorurile instrumentului HAQ-DI și domeniului SF36v2PF, precum și scorurile instrumentului FACIT – oboseală s-au menținut în studiile de extensie în regim deschis, pentru o durată de tratament de până la 5 ani.

#### *Psoriazis*

Siguranța și eficacitatea apremilastului au fost evaluate în două studii multicentrice, randomizate, bublu orb și placebo controlate (studiile ESTEEM 1 și ESTEEM 2), în care au fost înrolați, în total, 1257 de pacienți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care prezentau o afectare a suprafeței corporale (SC)  $\geq 10\%$ , un scor al Ariei psoriazisului și indexului de severitate (PASI)  $\geq 12$ , un scor static al Evaluării globale efectuate de medic (sPGA)  $\geq 3$  (moderat sau sever) și care erau eligibili pentru fototerapie sau terapie sistemică.

Aceste studii au avut un design similar până în săptămâna 32. În ambele studii, pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:1 la apremilast 30 mg de două ori pe zi sau placebo, timp de 16 săptămâni (faza placebo controlată), iar începând cu săptămânile 16-32, tuturor pacienților li s-a administrat apremilast 30 mg de două ori pe zi (faza de întreținere). În timpul fazei randomizate de retragere a tratamentului (săptămânile 32- 52), pacienții randomizați inițial la apremilast care au

obținut o scădere de cel puțin 75% a scorului lor PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) sau o scădere de 50% a scorului lor PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) au fost randomizați din nou în săptămâna 32 la placebo sau apremilast 30 mg de două ori pe zi. Pacienții care au fost randomizați din nou la placebo și și-au pierdut răspunsul PASI-75 (ESTEEM 1) sau au pierdut 50% din îmbunătățirea PASI în săptămâna 32, comparativ cu intrarea în studiu (ESTEEM 2), au fost tratați din nou cu apremilast 30 mg de două ori pe zi. Pacienții care nu au obținut răspunsul PASI indicat până în săptămâna 32 sau care au fost randomizați inițial la placebo au continuat tratamentul cu apremilast până în săptămâna 52. Utilizarea corticosteroizilor topici cu potență scăzută la nivelul feței, axilei și zonei inghinale, precum și a șamponului pe bază de gudron de cărbune și/sau preparatelor pentru scalp cu acid salicilic, a fost permisă pe tot parcursul studiilor. În plus, în săptămâna 32, subiecților care nu au obținut un răspuns PASI-75, în ESTEEM 1, sau un răspuns PASI-50, în ESTEEM 2, li s-a permis să utilizeze terapii topice pentru psoriazis și/sau fototerapie, în plus față de tratamentul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi.

După 52 săptămâni de tratament, pacienții au putut continua administrarea de apremilast 30 mg în regim deschis în studiile de extensie pe termen lung ESTEEM 1 și ESTEEM 2, pentru o durată de tratament de până la 5 ani (260 săptămâni).

În ambele studii, criteriul de evaluare primar a fost proporția de pacienți care obțineau un răspuns PASI-75 în săptămâna 16. Criteriul de evaluare secundar major a fost proporția de subiecți care obțineau un scor sPGA de „eliminat (0)” sau „aproape eliminat (1)” în săptămâna 16.

Scorul PASI mediu la intrarea în studiu a fost de 19,07 (mediană 16,80), iar proporția de pacienți cu un scor sPGA de 3 (moderat) și 4 (sever) la intrarea în studiu a fost de 70,0% și, respectiv, 29,8%, cu o afectare medie a suprafeței corporale la intrarea în studiu de 25,19% (mediană 21,0%). Aproximativ 30% din totalul pacienților fuseseră supuși anterior fototerapiei și 54% primiseră anterior o terapie convențională sistemică și/sau biologică pentru tratamentul psoriazisului (inclusiv eșecurile terapeutice), dintre aceștia la 37% s-a administrat anterior o terapie convențională sistemică și la 30% s-a administrat anterior o terapie biologică. La aproximativ o treime dintre pacienți nu li se administrase anterior fototerapie, terapie convențională sistemică sau terapie biologică. În total, 18% din pacienți aveau antecedente de artrită psoriazică.

Proporția de pacienți care au obținut răspunsuri PASI-50, PASI-75 și PASI-90, precum și un scor sPGA de

„eliminat (0)” sau „aproape eliminat (1)”, este prezentată în tabelul 4 de mai jos. Tratamentul cu apremilast a dus la îmbunătățirea semnificativă a psoriazisului în plăci moderat până la sever, așa cum o demonstrează proporția de pacienți cu răspuns PASI-75 în săptămâna 16, comparativ cu placebo. Îmbunătățirea clinică măsurată prin răspunsul sPGA, PASI-50 și PASI-90 a fost demonstrată și în săptămâna 16. În plus, s-a demonstrat beneficiul tratamentului cu apremilast în cadrul mai multor manifestări ale psoriazisului, inclusiv prurit, boală a unghiilor, afectare a scalpului și evaluările calității vieții.

**Tabelul 4. Răspunsul clinic în săptămâna 16 în cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2 (SCA<sup>a</sup> UOR<sup>b</sup>)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg de 2 ori pe zi*	Placebo	APR 30 mg de 2 ori pe zi*
N	282	562	137	274
PASI <sup>c</sup> 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA <sup>d</sup> de „eliminat” sau „aproape eliminat”, 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)
Modificarea procentuală a SC <sup>e</sup> (%) medie ± AS	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78

<b>Modificarea pruritului pe SVA<sup>f</sup> (mm), medie ± AS</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Modificarea DLQI<sup>g</sup>, medie ± AS</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Modificarea SF-36 MCS<sup>h</sup>, medie ± AS</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p < 0,0001 pentru apremilast comparativ cu placebo, exceptând ESTEEM 2 PASI 90 și modificarea SF-36 MCS unde p = 0,0042 și, respectiv, p = 0,0078.

<sup>a</sup> SCA = Set Complet de Analiză

<sup>b</sup> UOR = Ultima Observație Realizată

<sup>c</sup> PASI = Aria psoriazisului și indexul de severitate

<sup>d</sup> sPGA = Evaluarea statică globală efectuată de medic

<sup>e</sup> SC = Suprafață Corporală

<sup>f</sup> SVA = Scala Vizuală Analogă; 0 = cel mai bine, 100 = cel mai rău

<sup>g</sup> DLQI = Index dermatologic de calitate a vieții; 0 = cel mai bine, 30 = cel mai rău

<sup>h</sup> SF-36 MCS = Studiul rezultatului medical, Sondajul asupra stării de sănătate, forma prescurtată cu 36 de itemi, Rezumatul privind componenta mintală

Beneficiul clinic a fost demonstrat în cadrul mai multor subgrupe definite în funcție de datele demografice la intrarea în studiu și caracteristicile clinice ale bolii la intrarea în studiu (inclusiv durata psoriazisului și pacienți cu antecedente de artrită psoriazică). De asemenea, beneficiul clinic al apremilastului a fost demonstrat indiferent de utilizarea anterioară a medicației pentru psoriazis și de răspunsul la tratamentele anterioare pentru psoriazis. S-au observat rate de răspuns similare în cadrul tuturor intervalelor de greutate.

Răspunsul la apremilast a fost rapid, cu îmbunătățiri semnificativ mai mari ale semnelor și simptomelor de psoriazis, inclusiv PASI, disconfort cutanat/durere cutanată și prurit, comparativ cu placebo, până în săptămâna 2. În general, răspunsurile PASI au fost obținute până în săptămâna 16 și s-au menținut până în săptămâna 32.

În ambele studii, îmbunătățirea procentuală medie a PASI față de intrarea în studiu a rămas stabilă pe parcursul fazei randomizate de retragere a tratamentului în cazul pacienților randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 (tabelul 5).

**Tabelul 5. Persistența efectului în rândul subiecților randomizați la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 0 și randomizați din nou la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 32 până la săptămâna 52**

	Moment de timp	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienți care au obținut PASI-75 în săptămâna 32	Pacienți care au obținut PASI-50 în săptămâna 32
<b>Modificarea procentuală a PASI față de intrarea în studiu, medie (%) ± AS<sup>a</sup></b>	Săptămâna 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Săptămâna 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Săptămâna 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Modificarea DLQI față de intrarea în studiu, medie ± AS<sup>a</sup></b>	Săptămâna 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Săptămâna 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Săptămâna 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Proporția de subiecți cu Evaluare globală a psoriazisului la nivelul scalpului efectuată de medic (ScPGA) de 0 sau 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>	Săptămâna 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Săptămâna 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Săptămâna 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Include subiecții randomizați din nou la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 32, cu o valoare la intrarea în studiu și o valoare după intrarea în studiu în săptămâna de studiu evaluată.

<sup>b</sup>N se bazează pe subiecții cu psoriazis la nivelul scalpului moderat sau mai extins la intrarea în studiu, care au fost randomizați din nou la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 32. Subiecții cu date lipsă au fost contorizați drept nerespondenți.

În cadrul studiului ESTEEM 1, aproximativ 61% din pacienții randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 52. Dintre pacienții cu cel puțin un răspuns PASI-75 care au fost randomizați din nou la placebo în săptămâna 32, în timpul unei faze randomizate de retragere a tratamentului, 11,7% au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 52. Durata mediană până la pierderea răspunsului PASI-75 în rândul pacienților randomizați din nou la placebo a fost de 5,1 săptămâni.

În cadrul studiului ESTEEM 2, aproximativ 80,3% din pacienții randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 au obținut un răspuns PASI-50 în săptămâna 52. Dintre pacienții cu cel puțin un răspuns PASI-50 care au fost randomizați din nou la placebo în săptămâna 32, 24,2% au obținut un răspuns PASI-50 în săptămâna 52. Durata mediană până la pierderea a 50% din îmbunătățirea PASI obținută în săptămâna 32 a fost de 12,4 săptămâni.

După retragerea randomizată a tratamentului în săptămâna 32, aproximativ 70% din pacienții din studiul ESTEEM 1 și 65,6% din pacienții din studiul ESTEEM 2 și-au redobândit răspunsurile PASI-75 (ESTEEM 1) sau PASI-50 (ESTEEM 2) ulterior reinițierii tratamentului cu apremilast. Ca urmare a designului studiului, durata retratamentului a fost variabilă și a variat între 2,6 și 22,1 săptămâni.

În cadrul studiului ESTEEM 1, pacienților randomizați la apremilast la începutul studiului care nu au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 32 li s-a permis să utilizeze concomitent terapii topice și/sau fototerapie UVB între săptămânile 32 și 52. Dintre acești pacienți, 12% au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 52 cu apremilast plus tratament topic și/sau fototerapie.

În cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, s-au observat îmbunătățiri (reduceri) semnificative ale psoriazisului unghial, așa cum au fost măsurate prin modificarea procentuală medie a Indexului de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) față de intrarea în studiu, la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, în săptămâna 16 ( $p < 0,0001$  și respectiv  $p = 0,0052$ ). Îmbunătățiri suplimentare ale psoriazisului unghial s-au observat la pacienții tratați continuu cu apremilast, în săptămâna 32.

În cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale psoriazisului la nivelul scalpului cu severitate cel puțin moderată ( $\geq 3$ ), acestea fiind măsurate prin proporția de pacienți care obțineau un scor de „eliminat (0)” sau „minim (1)” la Evaluarea globală a psoriazisului la nivelul scalpului efectuată de medic (ScPGA) în săptămâna 16, la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ( $p < 0,0001$  pentru ambele studii). În general, îmbunătățirile s-au menținut la subiecții care au fost randomizați din nou la apremilast începând cu săptămâna 32 și până în săptămâna 52 (tabelul 5).

În cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, s-au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții, așa cum este măsurată prin Indexul dermatologic de calitate a vieții (DLQI) și SF-36v2MCS, la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu pacienții tratați cu placebo (tabelul 4). Îmbunătățirile DLQI s-au menținut până în săptămâna 52 la subiecții care au fost randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 (tabelul 5). În plus, în cadrul studiului ESTEEM 1, s-au obținut îmbunătățiri semnificative ale indexului Chestionarului privind limitarea muncii (WLQ-25) la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu placebo.

Dintre cei 832 pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 443 pacienți (53%) au intrat în studiile de extensie în regim deschis ale studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, și dintre aceștia, 115 pacienți (26%) urmau încă tratamentul în săptămâna 260. La pacienții care au rămas în tratament cu apremilast în studiile de extensie în regim deschis ale studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, în general s-a menținut îmbunătățirea scorului PASI, ariei afectate din suprafața corporală, pruritului,

stării unghiilor și indicatorilor calității vieții, pe o perioadă de până la 5 ani.

Siguranța pe termen lung a administrării de apremilast 30 mg de două ori pe zi la pacienți cu artrită psoriazică și psoriazis a fost evaluată pentru o durată totală a tratamentului de până la 5 ani. Experiența pe termen lung din studiile de extensie în regim deschis cu apremilast a fost în general comparabilă cu cea din studiile cu durată de 52 săptămâni.

### Boala Behçet

Siguranța și eficacitatea apremilastului au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu placebo (RELIEF) la pacienți adulți cu boală Behçet (BB) activă cu ulcerații bucale. Pacienții fuseseră tratați anterior cu cel puțin un medicament non-biologic pentru BB pentru ulcerațiile bucale și erau candidați pentru terapie sistemică. Nu era permis tratamentul concomitent pentru BB. Populația studiată îndeplinea criteriile Grupului de Studiu Internațional (ISG) pentru BB cu istoric de leziuni cutanate (98,6%), ulcerații genitale (90,3%), manifestări musculoscheletice (72,5%), manifestări oculare (17,4%), manifestări la nivelul sistemului nervos central (9,7%), manifestări GI (9,2%), epididimită (2,4%) și implicare vasculară (1,4%). Au fost excluși pacienții cu BB severă, definiți ca fiind cei cu afectare activă a organelor majore (de exemplu, meningoencefalită sau anevrism al arterei pulmonare).

Un total de 207 pacienți cu BB au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie apremilast 30 mg de două ori pe zi (n = 104), fie placebo (n = 103) timp de 12 săptămâni (fază controlată cu placebo), iar din săptămâna 12 până în săptămâna 64 tuturor pacienților li s-a administrat apremilast 30 mg de două ori pe zi (faza de tratament activ). Vârsta pacienților a variat de la 19 la 72 de ani, cu o medie de 40 de ani. Durata medie a BB a fost de 6,84 ani. Toți pacienții aveau un istoric de ulcerații bucale recurente, cu cel puțin 2 ulcerații bucale la selecție și la randomizare: numărul mediu de ulcerații bucale la intrarea în studiu a fost de 4,2 și 3,9 în grupurile cu apremilast și respectiv placebo.

Criteriul final de evaluare primar a fost aria de sub curbă (ASC) pentru numărul de ulcerații bucale de la intrarea în studiu până în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus alte determinări ale ulcerațiilor bucale: Scala analogică vizuală (SAA) a durerii provocate de ulcerațiile bucale, proporția de pacienți fără ulcerații bucale (răspuns complet), timpul până la debutul vindecării ulcerațiilor bucale și proporția de pacienți la care se obținea vindecarea ulcerațiilor bucale până în săptămâna 6 și care rămăneau fără ulcerații bucale la fiecare vizită timp de cel puțin alte 6 săptămâni în timpul fazei de tratament controlat cu placebo de 12 săptămâni. Alte criterii finale de evaluare au inclus Scorul activității sindromului Behçet (BSAS), Formularul privind activitatea curentă a BB (BDCAF), incluzând Indicele activității curente a BB (BDCAI), Percepția pacientului privind activitatea bolii, Percepția generală a clinicianului privind activitatea bolii și Chestionarul privind calitatea vieții în BB (BD QoL).

### Determinări ale ulcerațiilor bucale

Administrarea de apremilast 30 mg de două ori pe zi a avut ca rezultat o ameliorare semnificativă a ulcerațiilor bucale, așa cum a fost demonstrat prin ASC pentru numărul ulcerațiilor bucale de la intrarea în studiu până în săptămâna 12 ( $p < 0,0001$ ), în comparație cu placebo.

S-au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale altor determinări ale ulcerațiilor bucale în săptămâna 12.

**Tabelul 6: Răspunsul clinic al ulcerațiilor bucale în săptămâna 12 în studiul RELIEF (populația ITT)**

<b>Criteriu final de evaluare<sup>a</sup></b>	<b>Placebo N = 103</b>	<b>Apremilast 30 mg 2x/zi N = 104</b>
ASC <sup>b</sup> pentru numărul de ulcerații bucale de la intrarea în studiu până în săptămâna 12 (MI)	Media celor mai mici pătrate 222,14	Media celor mai mici pătrate 129,54

Modificarea față de intrarea în studiu a durerii provocate de ulcerațiile bucale, măsurată prin SAV <sup>c</sup> în săptămâna 12 (MMRM)	Media celor mai mici pătrate -18,7	Media celor mai mici pătrate -42,7
Proporția subiecților la care se obține o vindecare a ulcerațiilor bucale (fără ulcerații bucale) până în săptămâna 6 și care rămân fără ulcerații bucale la fiecare vizită timp de cel puțin alte 6 săptămâni în timpul fazei de tratament controlat cu placebo de 12 săptămâni	4,9%	29,8%
Durata mediană (săptămâni) până la vindecarea ulcerațiilor bucale în timpul fazei de tratament controlat cu placebo	8,1 săptămâni	2,1 săptămâni
Proporția subiecților cu răspuns complet al ulcerațiilor bucale în săptămâna 12 (NRI)	22,3%	52,9%
Proporția subiecților cu răspuns parțial al ulcerațiilor bucale <sup>d</sup> în săptămâna 12 (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = Intenție de tratament; LS = Cele mai mici pătrate; MI = Imputare multiplă; MMRM = Model cu efecte mixte pentru măsurători repetate; NRI = Imputare nerespondent; 2x/zi = de două ori pe zi.

<sup>a</sup> Valoarea  $p < 0,0001$  pentru toate ipotezele legate de apremilast în comparație cu placebo

<sup>b</sup> ASC = Aria de sub curbă.

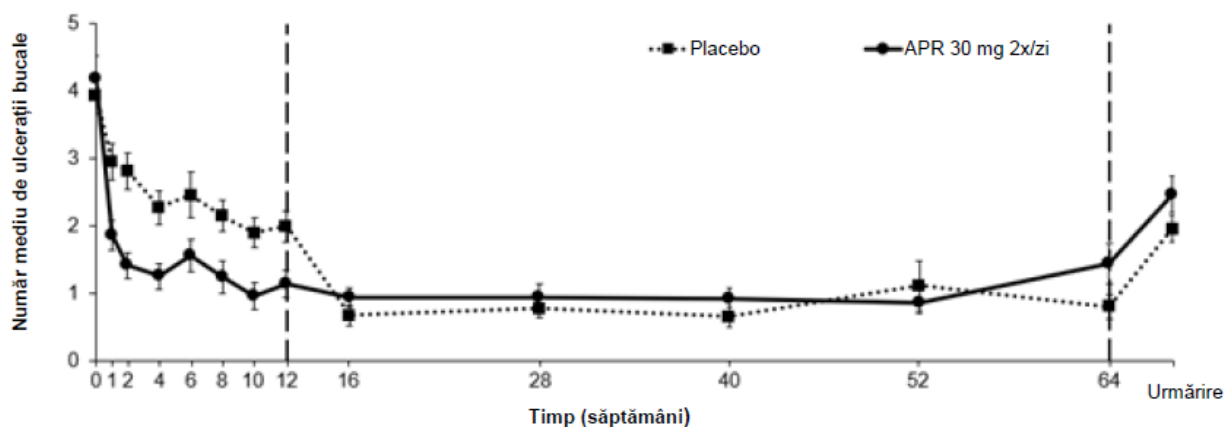
<sup>c</sup> SAV = Scala analogică vizuală; 0 = fără durere, 100 = cea mai severă durere posibilă.

<sup>d</sup> Răspuns parțial al ulcerațiilor bucale = Numărul de ulcerații bucale redus cu  $\geq 50\%$  după intrarea în studiu (analiză exploratorie); valoare p nominală –  $< 0,0001$

Din cei 104 pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 75 de pacienți (aproximativ 72%) erau în continuare pe acest tratament în săptămâna 64. S-a observat o reducere semnificativă a numărului mediu de ulcerații bucale și a durerii provocate de ulcerațiile bucale în grupul de tratament cu apremilast 30 mg de două ori pe zi în comparație cu grupul cu administrare de placebo la fiecare vizită, începând chiar din săptămâna 1, până în săptămâna 12, pentru numărul de ulcerații bucale ( $p \leq 0,0015$ ) și durerea provocată de ulcerațiile bucale ( $p \leq 0,0035$ ). În rândul pacienților care au fost tratați continuu cu apremilast și care au rămas în studiu, îmbunătățirile în ceea ce privește ulcerațiile bucale și reducerea durerii provocate de ulcerațiile bucale s-au menținut până în săptămâna 64 (figurile 2 și 3).

În rândul pacienților randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi care au rămas în studiu, proporțiile de pacienți cu răspuns complet și răspuns parțial al ulcerațiilor bucale s-au menținut până în săptămâna 64 (53,3% și respectiv 76,0%).

**Figura 2. Numărul mediu de ulcerații bucale la momente specifice până în săptămâna 64 (populația ITT; DAO)**

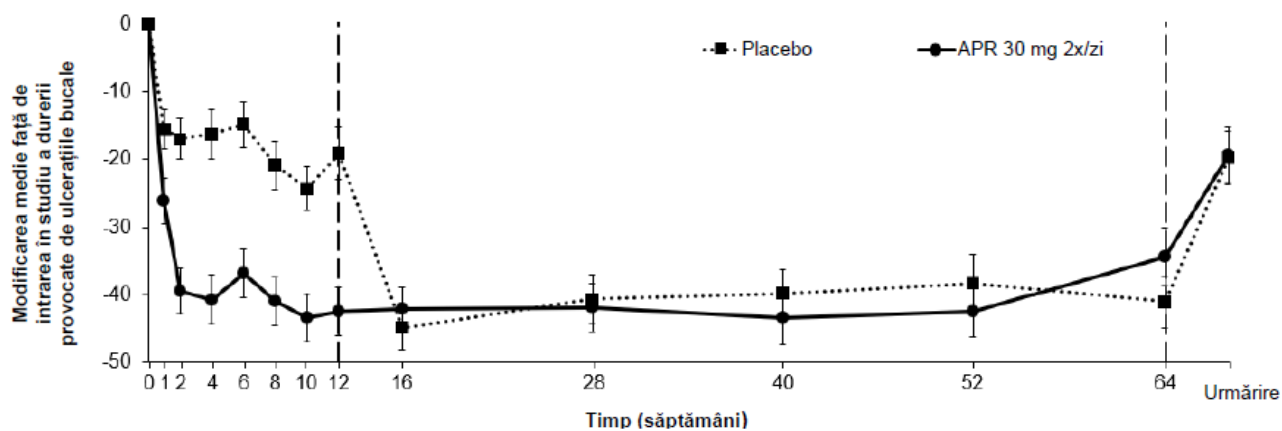


Săptămâni	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Urmărire
Placebo, n (Media)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 mg 2x/zi n (Media)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT = Intenție de tratament; DAO = Date conform observațiilor. APR 30 mg 2x/zi = apremilast 30 mg de două ori pe zi.

Notă: Placebo sau APR 30 mg 2x/zi indică grupul de tratament în care au fost randomizați pacienții. Pacienții din grupul de tratament cu placebo au trecut la APR 30 mg 2x/zi în săptămâna 12. Momentul specific al monitorizare a fost la 4 săptămâni după ce pacienții au finalizat săptămâna 64 sau la 4 săptămâni după ce pacienții au oprit tratamentul înainte de săptămâna 64.

**Figura 3. Modificarea medie față de intrarea în studiu a durerii provocate de ulcerările bucale pe o scală analitică vizuală la momente specifice până în săptămâna 64 (populația ITT; DAO)**



Săptămâni	1	2	4	6	8	10	16	28	40	52	64	Urmărire
Placebo, n (Media)	95 81	96 (-15,5)	91 (-17,0)	90 (-16,3)	85 (-14,9)	82 (-20,9)	82 (-24,3)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 mg 2x/zi n (Media)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 mg 2x/zi = apremilast de două ori pe zi; ITT = Intenție de tratament; DAO = Date conform observațiilor

Notă: Placebo sau APR 30 mg 2x/zi indică grupul de tratament în care au fost randomizați pacienții. Pacienții din grupul de tratament cu placebo au trecut la APR 30 mg 2x/zi în săptămâna 12. Momentul specific al monitorizării a fost la 4 săptămâni după ce pacienții au finalizat săptămâna 64 sau la 4 săptămâni după ce pacienții au oprit tratamentul înainte de săptămâna 64.

#### Îmbunătățiri ale activității generale a bolii Behçet

Administrarea de apremilast 30 mg de două ori pe zi, în comparație cu placebo, a avut drept rezultat o reducere semnificativă a activității generale a bolii, demonstrată prin modificarea medie față de intrarea



în studiu până în săptămâna 12 a indicilor BSAS ( $p < 0,0001$ ) și BDCAF (BDCAI, Percepția pacientului asupra activității bolii și Percepția generală a clinicianului asupra activității bolii; valori  $p \leq 0,0335$  pentru toate cele trei componente).

În rândul pacienților randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi care au rămas în studiu, îmbunătățirile (modificarea medie față de intrarea în studiu), atât privind BSAS, cât și privind BDCAF, s-au menținut în săptămâna 64.

#### Îmbunătățiri ale calității vieții

Administrarea de apremilast 30 mg de două ori pe zi, în comparație cu placebo, a avut drept rezultat o îmbunătățire semnificativ mai mare a calității vieții (QoL) în săptămâna 12, demonstrată prin Chestionarul BD QoL ( $p = 0,0003$ ).

În rândul pacienților randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi care au rămas în studiu, îmbunătățirea privind BD QoL s-a menținut în săptămâna 64.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Apremilast este bine absorbit, cu o biodisponibilitate orală absolută de aproximativ 73%, concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) apărând la o durată mediană ( $t_{max}$ ) de aproximativ 2,5 ore. Farmacocinetica apremilastului este lineară, cu o creștere proporțională cu doza a expunerii sistemice în intervalul de doză cuprins între 10 și 100 mg zilnic. Acumularea este minimă atunci când apremilast este administrat o dată pe zi și de aproximativ 53% la subiecții sănătoși și 68% la pacienții cu psoriazis atunci când este administrat de două ori pe zi. Administrarea concomitentă cu alimente nu modifică biodisponibilitatea; prin urmare, apremilast poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Distribuție

Legarea proteinelor plasmatice umane de apremilast este de aproximativ 68%. Volumul de distribuție (Vd) aparent mediu este de 87 l, indicând o distribuție extravasculară.

### Metabolizare

Apremilast este metabolizat în mod considerabil atât de căile mediate CYP, cât și de căile nemediate CYP, inclusiv oxidarea, hidroliza și conjugarea, ceea ce sugerează că inhibarea unei singure căi de clearance nu este probabil să provoace o interacțiune medicament-medicament marcantă. Metabolismul oxidativ al apremilastului este mediat în principal de CYP3A4, cu contribuții minore ale CYP1A2 și CYP2A6.

Apremilast este componenta circulantă majoră după administrarea orală. Apremilast este supus unei metabolizări considerabile, numai 3% și 7% din compusul principal administrat recuperându-se în urină și, respectiv, în fecale. Metabolitul circulant inactiv major este conjugatul glucuronic al apremilastului *O*- demetilat (M12). În concordanță cu faptul că apremilastul este un substrat al CYP3A4, expunerea apremilastului scade atunci când acesta este administrat concomitent cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4.

*In vitro*, apremilastul nu este un inhibitor sau inductor al enzimelor citocromului P450. Astfel, este improbabil ca administrarea concomitentă a apremilastului cu substraturi ale enzimelor CYP să afecteze clearance-ul și expunerea substanțelor active care sunt metabolizate prin enzimele CYP.

*In vitro*, apremilastul este un substrat și un inhibitor slab al glicoproteinei P ( $IC_{50} > 50\mu M$ ); cu toate acestea, nu se preconizează apariția de interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul glicoproteinei P care să fie relevante din punct de vedere clinic.

*In vitro*, apremilastul are un efect inhibitor scăzut până la nul ( $IC_{50} > 10\mu M$ ) asupra transportorului de anioni organici (OAT)1 și OAT3, transportorului de cationi organici (OCT)2, polipeptidei transportatoare de anioni organici (OATP)1B1 și OATP1B3 sau proteinei rezistente la cancerul mamar (BRCP) și nu este un substrat pentru acești transportori. Astfel, interacțiunile medicament-medicament relevante din punct de vedere clinic sunt improbabile atunci când apremilast este administrat

concomitent cu substraturi sau inhibitori ai acestor transportori.

### Eliminare

Clearance-ul plasmatic al apremilastului este, în medie, de aproximativ 10 l/h la subiecții sănătoși, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 9 ore. După administrarea orală a apremilastului marcat radioactiv, aproximativ 58% și 39% din radioactivitate este recuperată în urină și, respectiv, fecale, aproximativ 3% și 7% din doza radioactivă recuperându-se sub formă de apremilast în urină și, respectiv, fecale.

### Pacienți vârstnici

Apremilast a fost studiat la subiecți sănătoși tineri și vârstnici. Expunerea la subiecții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 ani) este cu aproximativ 13% mai mare în ceea ce privește ASC și cu aproximativ 6% mai mare în ceea ce privește  $C_{max}$  pentru apremilast decât cea la subiecții tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani). În studiile clinice, există date farmacocinetice limitate cu privire la subiecții cu vârsta peste 75 ani. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici.

### Insuficiență renală

Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica apremilastului între subiecții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și subiecții sănătoși corespunzători (N = 8 fiecare). Rezultatele sprijină faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Doza de apremilast se reduce la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> mai mică de 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> sau Cl<sub>Cr</sub> < 30 ml/minut). La 8 subiecți cu insuficiență renală severă cărora li s-a administrat o doză unică de 30 mg apremilast, valorile ASC și  $C_{max}$  ale apremilastului au crescut cu aproximativ 89% și, respectiv, 42%.

### Insuficiență hepatică

Farmacocinetica apremilastului și a metabolitului major al acestuia, M12, nu este afectată de insuficiența hepatică moderată sau severă. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate. Nu există dovezi de imunotoxicitate, iritație dermică sau potențial fototoxic.

### Fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie

Într-un studiu de fertilitate la masculii de șoarece, apremilast administrat în doze orale de 1, 10, 25 și 50 mg/kg și zi nu a produs efecte asupra fertilității masculilor; Nivelul la care nu se observă niciun efect advers (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) asupra fertilității masculilor a fost mai mare de 50 mg/kg și zi (de 3 ori expunerea clinică).

Într-un studiu combinat de fertilitate și toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la femelele de șoarece, cu doze orale de 10, 20, 40 și 80 mg/kg și zi, s-a observat o prelungire a ciclurilor estrale și o creștere a timpului până la împerechere în cazul dozelor de 20 mg/kg și zi și mai mari; în pofida acestei constatări, toate femelele s-au împerecheat și ratele de sarcină nu au fost afectate. Valorile la care nu se observă niciun efect (*No Observed Effect Level*, NOEL) pentru fertilitatea femelelor a fost de 10 mg/kg și zi (de 1,0 ori expunerea clinică).

### Dezvoltarea embrio-fetală

Într-un studiu combinat de fertilitate și toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la femelele de șoarece, cu doze orale de 10, 20, 40 și 80 mg/kg și zi, greutatea absolută și/sau relativă a inimii animalelor materne a crescut în cazul dozelor de 20, 40 și 80 mg/kg și zi. Creșterea numărului de resorbții timpurii și scăderea numărului de oase tarsiene osificate s-au observat în cazul dozelor de 20, 40 și 80 mg/kg și zi. Greutatea scăzută a fetoșilor și osificarea întârziată a osului supraoccipital al craniului s-au observat în cazul dozelor de 40 și 80 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă niciun

efect (NOEL) matern sau de dezvoltare la șoarece a fost de 10 mg/kg și zi (de 1,3 ori expunerea clinică).

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la maimuțe, dozele orale de 20, 50, 200 și 1000 mg/kg și zi au avut ca rezultat o creștere legată de doză a pierderii prenatale (avorturi) în cazul dozelor de 50 mg/kg și zi și mai mari; nu s-a observat niciun efect legat de articolul testat asupra pierderii prenatale în cazul dozei de 20 mg/kg și zi (de 1,4 ori expunerea clinică).

#### Dezvoltarea prenatală și postnatală

În cadrul unui studiu prenatal și postnatal, apremilast a fost administrat pe cale orală femelelor gestante de șoarece în doze de 10, 80 și 300 mg/kg și zi, din ziua gestațională (ZG) 6 până în ziua 20 de lactație.

Scăderea greutatei materne și creșterea în greutate, precum și un deces asociat cu dificultățile de fătare a puilor, au fost observate în cazul dozei de 300 mg/kg și zi. Semnele fizice de toxicitate maternă asociată cu fătarea puilor au fost observate și la un șoarece, atât în cazul dozei de 80 mg/kg și zi, cât și de 300 mg/kg și zi. Creșterea cazurilor de deces perinatal și postnatal al puilor și greutatea corporală scăzută a puilor în timpul primei săptămâni de lactație au fost observate în cazul dozelor  $\geq 80$  mg/kg și zi ( $\geq$  de 4 ori expunerea clinică). Nu s-au observat efecte legate de apremilast asupra duratei sarcinii, numărului de femele de șoarece gestante la sfârșitul perioadei de gestație, numărului de femele de șoarece care au fătat un rând de pui, și nici orice efecte de dezvoltare asupra puilor născuți după ziua postnatală 7. Este probabil ca efectele de dezvoltare observate la pui în timpul primei săptămâni a perioadei postnatale să fi fost legate de toxicitatea legată de apremilast a puilor (greutate și viabilitate redusă a puilor) și/sau de lipsa îngrijirii materne (incidență mai ridicată de absență a laptelui în stomacul puilor). Toate efectele de dezvoltare au fost observate în timpul primei săptămâni a perioadei postnatale; nu s-au observat efecte legate de apremilast în restul perioadelor preînțarcare și postînțarcare, inclusiv parametrii privind maturizarea sexuală, comportamentul, împerecherea, fertilitatea și parametrii uterini. Valoarea la care nu se observă niciun efect la șoarece asupra toxicității materne și generației F1 a fost de 10 mg/kg și zi (de 1,3 ori valoarea ASC clinică).

#### Studii de carcinogenitate

Studiile de carcinogenitate la șoarece și șobolan nu au indicat dovezi de carcinogenitate legată de tratamentul cu apremilast.

#### Studii de genotoxicitate

Apremilast nu este genotoxic. Apremilast nu a indus mutații în cadrul unei analize Ames sau aberații cromozomiale în culturile umane de limfocite periferice în prezența sau absența activării metabolice. Apremilast nu a fost clastogen în cadrul unei analize *in vivo* de micronucleu la șoarece, la doze de până la 2000 mg/kg și zi.

#### Alte studii

Nu există dovezi de imunotoxicitate, iritație dermică sau potențial fototoxic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină (E 460)

Lactoză

Croscarmeloză sodică (E 468)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

Stearat de magneziu (E 470b)

#### Film

Hidroxiopropilceluloză (E 463)

Hipromeloză (E 464)  
Dioxid de titan (E 171)  
Talc  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Oxid galben de fer (E 172)

Comprimatele de 30 mg conțin, de asemenea și oxid negru de fer (E 172).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Bratiti 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimate filmate (ambalaj pentru perioada de inițiere a tratamentului)  
Cutie cu blistere de PVC/Al conținând 27 comprimate filmate (4 x10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

### Bratiti 30 mg comprimate filmate

Cutie cu blistere de PVC/Al conținând 14 comprimate filmate, în mărimi de ambalaj de 56 comprimate și 168 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Adalvo Limited  
Malta Life Science Park, Building 1 Level 4, Sir Temi Zamit Buildings,  
San Gwan Industrial Estate,  
San Gwan, SGN 3000,  
Malta

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15541/2024/01  
15542/2024/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2024