



Informe de evaluación completo:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



DIMETILFUMARATO

No queda claro su papel en el tratamiento de la psoriasis

Nombre comercial y presentaciones:

SKILARENCE® (Almirall)

30 mg, 42 comprimidos gastroresistentes (121,30 €)
120 mg, 90 comprimidos gastroresistentes (239,63 €)
120 mg, 180 comprimidos gastroresistentes (436,71 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Lactosa monohidrato
(34,2 mg lactosa/comp 30mg;
136,8 mg lactosa/comp 120mg)

Condiciones de dispensación:

Diagnóstico hospitalario;
visado de inspección

Fecha de comercialización:

Septiembre 2018

Fecha de evaluación:

Noviembre 2018

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Dimetilfumarato (DMF) es un inmunosupresor de administración oral derivado del ácido fumárico, autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico. En España, el DMF se encuentra ya autorizado desde el año 2014 para el tratamiento de la esclerosis múltiple bajo el nombre Tecfidera®.

Los ésteres del ácido fumárico se usan en otros países para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave desde hace años.

DMF ha mostrado superioridad frente a placebo en la reducción de la gravedad de los síntomas [en el % de pacientes que alcanzan respuesta PASI 75 (37,5% vs. 15,3%) y en el % de pacientes con puntuación de blanqueado "0" o casi blanqueado "1" en la evaluación global efectuada por el médico (PGA) (33% vs. 13%)]. También mostró la no inferioridad respecto a su combinación con sales de ácido fumárico en el PASI 75 (37,5% vs. 40,3%).

No hay datos frente a otros fármacos usados en esta indicación.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal y náuseas), rubefacción, linfopenia y eosinofilia. Debido al riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, se recomienda un hemograma completo antes y durante el tratamiento.

La ausencia de comparaciones directas entre DMF y los tratamientos sistémicos disponibles (metotrexato, ciclosporina, acitretina, apremilast, terapias biológicas), así como la dudosa comparabilidad de las poblaciones incluidas en los distintos ensayos, hacen difícil determinar su eficacia relativa frente a dichos tratamientos.

Sólo financiado en pacientes que no han respondido a la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina), o cuando estén contraindicadas o no se hayan tolerado.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

**Importante
mejora
terapéutica**

**Modesta
mejora
terapéutica**

**Aporta en
situaciones
concretas**

**No supone
un avance
terapéutico**

**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

Comité de redacción: Irigo Aizpurua, María Armentariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

En esta evaluación han participado los CENM de Andalucía, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN, POSOLOGÍA Y MECANISMO DE ACCIÓN (11)

Tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico.

Contraindicaciones: pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, trastornos gastrointestinales graves y en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Posología: se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja inicial (30 mg/día) seguida de aumentos graduales posteriores. La dosis máxima diaria permitida es de 720 mg. Si un aumento de dosis concreto no se tolera, se puede reducir temporalmente a la última dosis tolerada. Cuando se alcanza una mejoría clínicamente relevante de las lesiones cutáneas, se debe considerar reducir gradualmente la dosis diaria hasta la dosis de mantenimiento que necesite el paciente.

Los comprimidos se deben ingerir enteros con líquido durante una comida o inmediatamente después.

Mecanismo de acción: inmunomodulador que provoca la conversión de linfocitos T colaboradores del perfil Th1 y Th17 a un fenotipo Th2. La producción de citoquinas inflamatorias se reduce, con inducción de eventos proapoptóticos, inhibición de la proliferación de queratinocitos, reducción de la expresión de moléculas de adhesión y disminución de los infiltrados inflamatorios en las placas psoriásicas.

EFICACIA (12)

El ensayo pivotal BRIDGE, aleatorizado, doble ciego, incluyó 704 pacientes; se evaluó la eficacia del tratamiento durante 16 semanas con DMF frente a su combinación con sales de monoetilfumarato (no comercializada en España) y frente a placebo.

Las variables primarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que consiguieron una reducción del 75% en la puntuación PASI (PASI 75) y la proporción de pacientes que alcanzaron puntuación de 0 (“blanqueado”) o 1 (“casi blanqueado”) en el PGA, ambas medidas a la semana 16.

DMF mostró superioridad frente a placebo en el PASI 75 (37,5% vs. 15,3%; RAR 22,2% [IC 99,24% 10,7; 33,7] $p < 0,0001$; y PGA 0 o 1 (33% vs. 13%; RAR 20,0% [IC 99,24% 9,0; 31,0]; $p < 0,0001$). También mostró la no inferioridad respecto a su combinación con sales de ácido fumárico en el PASI 75 (37,5% vs. 40,3%, diferencia de -2,8% [IC 99,24% -14,0; 8,4], al estar el límite inferior del IC dentro del margen inferior preespecificado en un -15%.

Los pacientes incluidos en su mayoría eran *naïve* a terapia sistémica (sólo un 7,2% y 4,3% había recibido tratamiento con metotrexato y ciclosporina, respectivamente).

SEGURIDAD (12)

Las reacciones adversas más frecuentes son: gastrointestinales (63%) (diarrea, dolor abdominal y náuseas); cutáneas (eritema, prurito y sensación de quemazón), rubefacción (21%) y hematológicas (linfopenia (10%) y eosinofilia (9%)).

Con el fin de minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva es necesario un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento, un recuento periódico de linfocitos y valorar la suspensión en caso de linfopenia grave o prolongada.

El tratamiento concomitante con otras sustancias nefrotóxicas (metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina, inmunosupresores y agentes citostáticos) y otros tratamientos para la psoriasis puede incrementar el riesgo de reacciones adversas renales.

Evaluar riesgos y beneficios antes de la administración de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con DMF.

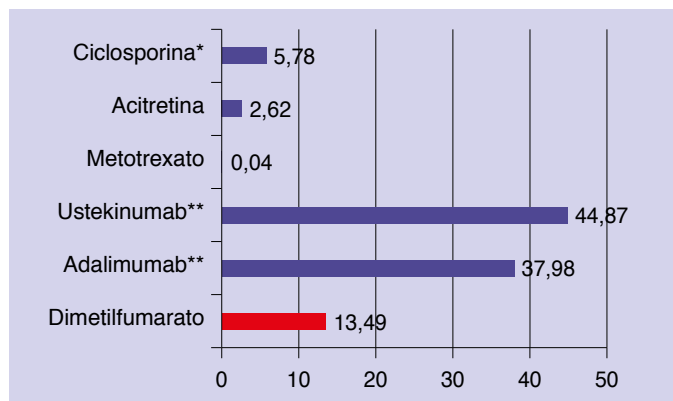
Se debe evaluar la función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) y la función hepática (AST, ALT, γ -GT, FA) antes de iniciar el tratamiento y cada 3 meses posteriormente.

Se debe evitar el uso simultáneo con otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

En casos de diarrea grave o prolongada es posible que la absorción de los anticonceptivos orales se vea reducida y se recomienda el uso de un método anticonceptivo de barrera alternativo

a los anticonceptivos orales, con el fin de prevenir el fallo de la anticoncepción.

COSTE (€)/DÍA A DOSIS MÁXIMAS PRIMER AÑO



* Cálculo para paciente teórico 70kg.

** Coste/día primer año; se presentan sus PVP, si bien son de dispensación hospitalaria.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento de la psoriasis dependerá de la gravedad de la enfermedad, que vendrá determinada por la extensión de la enfermedad, la localización de las lesiones, el grado de inflamación, la respuesta obtenida así como el impacto en la calidad de vida (8).

Las formas moderadas a graves, definidas por un PASI > 10 o BSA > 10% y afectación importante de la calidad de vida (índice de calidad de vida en dermatología [DLQI] >10) (9), suelen requerir tratamiento sistémico.

Entre las opciones de tratamiento sistémico se incluyen fototerapia (radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta B de banda estrecha), fotoquimioterapia (p. ej. terapia basada en psoralenos más radiación ultravioleta A [PUVA]), ciclosporina, metotrexato, acitretina, apremilast, ésteres del ácido fumárico o terapia biológica (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, brodalumab, ixekizumab y guselkumab).

Las guías clínicas actuales, teniendo en cuenta aspectos no sólo clínicos sino también de costes, recomiendan el uso de terapia sistémica con fármacos convencionales como primer escalón en la mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento sistémico; el uso de fármacos biológicos se reserva para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o que presentan contraindicaciones o intolerancia a dichos tratamientos, incluido terapia PUVA (13,14).

DMF ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes adultos, con una reducción del 75% en la puntuación PASI en un 37,5% de los pacientes, superior a la observada con placebo (15,3%) y no inferior a la alcanzada con la combinación de DMF + monoetilfumarato (40,3%), combinación no comercializada en España. Asimismo, el 33% de los pacientes tratados con DMF consiguieron una puntuación de blanqueado o casi blanqueado en el PGA, superior a la alcanzada con placebo (13%).

Esta eficacia es mucho menor que la de los medicamentos biológicos, con los que la reducción del PASI75 es del 80%.

La ausencia de comparaciones directas entre DMF y los tratamientos sistémicos disponibles, así como la dudosa comparabilidad de las poblaciones incluidas en los distintos ensayos, hacen difícil determinar su eficacia relativa frente a dichos tratamientos.

Sólo financiado en pacientes que no han respondido a la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina), o cuando estén contraindicadas o no se hayan tolerado.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME IPT, 56/2018. V1 05/11/2018 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



DIMETILFUMARATOA

Ez dago argi zer ekarpen egiten dion psoriasiaren tratamenduari

Izen komertziala eta aurkezpenak:

SKILARENCE® (Almirall)

30 mg, 42 konprimatu gastroiraunkor (121,30 €)
120 mg, 90 konprimatu gastroiraunkor (239,63 €)
120 mg, 180 konprimatu gastroiraunkor (436,71 €)

Nahitaez deklaratu behar diren eszipientiak:

Laktosa monohidratoa
(34,2 mg laktosa/konp 30 mg;
136,8 mg laktosa/konp 120 mg)

Banaketa-baldintza: Ospitaleko diagnostikoa;
ikuskapen-bisa

Merkaturatze-data: 2018ko iraila

Ebaluazio-data: 2018ko azaroa

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Ahoz hartzeko immunoezabatzaile bat da dimetilfumaratoa (DMF), azido fumarikotik eratorria. Plakako psoriasis moderatu-larria tratatzeko baimenduta dago, sendagai sistemikoren baten bidezko tratamendua behar duten helduetan. Espainian, 2014tik dago baimenduta DMFa esklerosi anizkoitza tratatzeko; horretarako, Tecfidera® da izen komertziala.

Beste herrialde batzuetan, urteak dira azido fumarikoaren esterrak erabiltzen direla psoriasis moderatu-larrian.

DMFa plazeboari gailendu zaio sintomen larritasuna arintzean [PASI 75 erantzuna lortzen duten pazienteen ehunekoa handiagoa denez (% 37,5 eta % 15,3, hurrenez hurren), baita medikuaren ebaluazio globalean (PGA) «0. Zurituta» edo «1. la zurituta» puntuazioa duten pazienteena ere (% 33% eta % 13, hurrenez hurren)]. Era berean, ez zuen emaitza okerragoa lortu PASI 75ean, azido fumarikoaren gatzekin konbinatuta erabilita (% 37,5 eta % 40,3, hurrenez hurren).

Ez dago DMFren eta indikazio horrekin erabilitako bestelako sendagaien arteko konparaketarik.

Kontrako erreakzio ohikoenak hauek dira: nahasmendu gastrointestinalak (beherakoa, abdomeneko mina eta goragaleak), gorritzea, linfopenia eta eosinofilia. Leukoentzefalopatia multifokal progresiboaren arriskua dagoenez, tratamendu egin aurretik eta ondoren, hemograma oso bat egitea gomendatzen da.

DMFren eta tratamendu sistemiko erabilgarrien (metotrexatoa, ziklosporina, azitretina, apremilasta, terapia biologikoak) arteko konparaketa zuzenik ez dagoenez, eta saiakuntzetako populazioak elkarren artean konparatzea fidagarria ez denez, zaila da aipatu tratamenduekiko efikazia erlatiboa zehaztea.

Terapia sistemiko konbentzionalaren aurrean (metotrexatoa, ziklosporina eta azitretina) erantzunik izan ez duten pazienteetan soilik dago finantzatuta, edo terapiok kontraindikaturik dituzten pazienteetan, edo horiekiko toleranziazirik ez dutenetan.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

Ez dakar
hobekuntza
terapeutikorik

**EZIN DA
BALIOETSI:
INFORMAZIO
URRIEGIA**

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeek parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrekuntza zientifikoaren arabera.

Eratub debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

INDIKAZIOA, POSOLOGIA ETA EKINTZA-MEKANISMOA (11)

Plakako psoriasis moderatu-larrien tratamenduan, sendagai sistemiko baten bidezko tratamendua behar duten helduetan.

Kontraindikazioak: gibelego edo giltzurruneko gutxiegitasun larria, nahasmendu gastrointestinal larriak, haurdunaldia edo edoskitzaroa.

Posologia: tratamendu hasteko, lehenik, dosi txikia emango da (30 mg/egun), eta hurrengoak gero eta handiagoak izango dira. Gehieneko dosia eguneko 720 mg da. Dosi-igoera jakin bat ez bada toleratu, toleratu den azken dosira murriztuko da dosia behin-behinean. Larruzaleko lesioek klinikoki nabarmen egin badute hobera, eguneko dosia murriztu ala ez aztertu behar da, pazienteak behar duen mantentze-dosia aurkitu arte.

Konprimatuak osorik hartu behar dira, likido batez lagunduta, otorduetan, eta otordua amaitu eta berehala.

Ekintza-mekanismoa: immunomodulatzaile honen eraginez, T linfzito laguntzaileak Th1 eta Th17 profiletatik Th2 fenotipora aldatzen dira. Zitokina inflamatorioen ekoizpena murriztu egiten da, eta gertakari proapoptotikoak indutzen dira, keratinozitoen ugaritzea inhibitzen da, atxikipen-molekulen adierazpena txikiagotzen da eta infiltratu inflamatorioak gutxiagotzen dira psoriasis-plaketan.

EFIKAZIA (12)

BRIDGE oinarriko saiakuntza aleatorizatu itsu bikoitzekoak 704 pazienteko lagina izan zuen; DMF bidezko tratamenduen erikazia ebaluatu zen 16 astez, monoetilfumarato-gatzekin konbinatuta erabiltzearekin (ez da merkaturatzen Espainian) eta plazeboarekin alderatuta.

Lehen mailako erikazia-aldagaiak hauek izan ziren: PASI puntuazioan % 75 murrizketa lortu zuten pazienteen proportzioa (PASI 75) eta PGAn «0. Zurituta» edo «1. la zurituta» puntuazioa lortu zuten pazienteen proportzioa. Biak ala biak hamaseigarren astean neurtu ziren.

DMFa plazeboari gailendu zitzaion PASI 75ean (% 37,5 vs. % 15,3; RAR % 22,2 [IC % 99,24 10,7; 33,7] $p < 0,0001$; eta PGA 0 edo 1 (% 33 vs. % 13; RAR % 20,0 [IC % 99,24 9,0; 31,0]; $p < 0,0001$). Era berean, ez zuen emaitza okerragorik lortu PASI 75ean, azido fumarikoaren gatzekin konbinatuta erabiltzearen aldean (% 37,5 vs. % 40,3; -% 2,8ko aldea [IC % 99,24 -14,0; 8,4]), ICren beheko muga aurrez -% 15ean ezarritako beheko marjinaren barnean dagoelako.

Paziente gehienak *naive* ziren terapia sistematikoei dagokienez (% 7,2 eta % 4,3 bakarrik ziren aurrez metotrexatoarekin eta ziklosporinarekin tratatutakoak, hurrenez hurren).

SEGURTASUNA (12)

Hauek dira kontrako erreakzio ohikoak: gastrointestinalak (% 63) (beherakoa, abdomeneko mina eta goragaleak); larruzalekoak (eritema, pruritoa eta erremina); gorritzea (% 21); eta hematologikoak (linfopenia (% 10) eta eosinofilia (% 9)).

Leukoentzefalopatia multifokala progresiboaren arriskua txikiagotzeko, tratamenduari ekin aurretik, hemograma osoa egin behar da, eta aldi behin zenbatu behar dira linfzitoak. Tratamendua eten ala ez aztertu behar da linfopenia larrian edo iraunkorrean.

Beste substantzia nefrotokiko batzuekin (metotrexatoa, erretinoidak, psoralenoak, ziklosporina, immunozabatzailak eta eragile zitostatikoak) eta psoriasisarentzako beste tratamendu batzuekin era konkomitantean tratatzeak giltzurruneko kontrako erreakzioak izateko arriskua areagotu dezake.

Arriskuak eta onurak ebaluatu behar dira, txerto bizi ahulduak eman aurretik DMF tratamenduan.

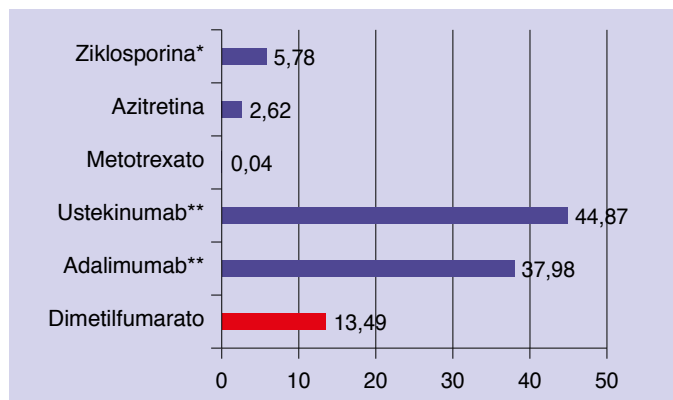
Giltzurrun-funtzioa ebaluatu behar da (kreatinina, odoleko nitrogenu ureikoa eta gerneru-analisia) eta gibelego ere bai (AST, ALT, γ -GT, FA), tratamendua hasi aurretik eta, ondoren, hiru hilean behin.

Azido fumarikoko beste deribatu batzuekin batera hartzea (topikoak eta sistemikoak) saihestu behar da.

Beherako larri edo iraunkorrean, gerta liteke ahozko antisorgailuen xurgapena mugatzea eta, ondorioz, ahozko antisorgailuen

ordez beste metodo antisorgailu bat erabiltzea gomendatzen da (barrera-metodokoak), kontrazepzioan hutsik ez egiteko.

KOSTUA €/EGUN GEHIENKO DOSIETAN LEHENENGO URTEAN



* 70kg-ko paziente batentzako kalkulua

** Kostua/egun lehenengo urtean; PVPak azaltzen dira baina ospitaletan dispensatzeko medikamentuak dira

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Psoriasisaren tratamendua gaixotasunaren larritasunaren mende egongo da, eta larritasuna, gaixotasunaren hedaduraren, lesioen kokaguneen, hantura-mailaren, emandako erantzunaren eta bizi-kalitatean duen eraginaren arabera izango da (8).

Moderatu-larria motakoetan (PASI > 10 edo BSA > 10) eta bizi-kalitatean eragin handia duten kasuetan (dermatologiako bizi-kalitatearen indizea [DLQI] > 10) (9), tratamendu sistemikoa behar izaten da.

Aukeran dauden tratamendu sistemikoak hauek dira: fototerapia (A erradiazio ultramorea, B ultramorea edo banda estuko B ultramorea); fotokimioterapia (esaterako, psoralenoen eta A erradiazio ultramorea bidezko terapia [PUVA]); ziklosporina, metotrexatoa, azitretina, apremilasta, azido fumarikoaren esterrak; eta terapia biologikoa (adalimumaba, etanerzepta, infliximaba, ustekinumaba, sekukinumaba, brodalumaba, ixekizumaba eta guselkumaba).

Egungo gida klinikoek, alderdi klinikoez gain kostuak ere kontuan hartuta, tratamendua hasteko, sendagai arrunten bidezko terapia sistemikoa gomendatzen dute tratamendu sistemikoa indikatuta duten paziente gehienetan; sendagai biologikoen erabilera erantzun egokia ematen ez duten pazienteentzako da, edo kontraindikazioak dituztenentzako edo tratamendu horiekiko intolerantzia dutenekiko, PUVA terapiarekiko barne (13,14).

DMFa erikazia da plakako psoriasis moderatu-larriaren tratamenduan, helduetan. PASI puntuazioa % 75 murrizten da pazienteen % 37,5ean, plazeboarekin baino gehiago (% 15,3), eta DMFren eta monoetilfumaratoaren konbinazioarekin bezainbeste (% 40,3). Azken konbinazio hori ez dago Espainian. Halaber, DMFren tratatutako pazienteen % 33k «zurituta» edo «1a zurituta» puntuazioa lortu zuen PGAn, hots, plazeboarekin baino gehiagok (% 13).

Sendagai biologikoen erikazia nabarmen handiagoa, ordea; alegia, PASI75en murrizketa dago % 80an.

DMFren eta tratamendu sistemiko erabilgarrien arteko konparaketa zuzenik ez dagoenez, eta saiakuntzetako populazioak elkarren artean konparatzea fidagarria ez denez, zaila da aipatu tratamenduekiko erikazia erlatibo zahaztea.

Terapia sistemiko konbentzionalaren aurrean (metotrexatoa, ziklosporina eta azitretina) erantzunik izan ez duten pazienteetan soilik dago finantzatuta, edo terapiok kontraindikaturak dituzten pazienteetan, edo horiekiko tolerantziarik ez dutenetan.

Erreferentzia bibliografiko guztiak eskuragarri daude
56/ 2018 IPT TXOSTENEAN. 1. berts.
2018/11/05ekoa, hemen eskura:
<http://www.osakidetz.euskadi.eus/cevime>