

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Skilarence®) en el tratamiento de psoriasis

IPT, 56/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018[†]

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente que afecta a 1,5-3% de la población general en Europa (1), con una prevalencia similar en hombres y mujeres (2). Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien se considera que podría estar mediada por el sistema inmunitario (2). Por otro lado, la existencia de una predisposición genética, así como ciertos desencadenantes ambientales parecen intervenir en su desarrollo (3).

Existen hasta cinco tipos distintos de psoriasis (en placa, guttata, inversa, pustular y eritrodérmica), siendo la psoriasis en placas o vulgar la más frecuente y representa alrededor del 85-90% de los casos. Se caracteriza por la presencia de placas sobreelevadas eritemato-descamativas, en zonas de extensión de las extremidades, cuero cabelludo y, en menor medida, en otras zonas corporales. Entre el 1,3% y el 34,7% de los sujetos desarrolla artritis inflamatoria crónica (artritis psoriásica), que puede originar deformación de las articulaciones e incapacidad (4).

La psoriasis en placas se puede clasificar en leve, moderada o grave, según la extensión y la localización de las lesiones. La mayoría de los pacientes presentan formas leves, que pueden ser controladas con la utilización de tratamientos tópicos (5). Sin embargo, hasta en un 30% de los casos puede ser moderada o grave y llegar a producir discapacidad física, psicológica o social (6). En los últimos años, se ha confirmado la asociación de las formas graves de psoriasis con una serie de comorbilidades que tienen un marcado impacto sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes, lo que justifica que sea considerada una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. También se ha asociado con otras enfermedades concomitantes, como el síndrome metabólico o la enfermedad de Crohn (4). Asimismo, las formas graves se asocian con un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes, debido a su impacto en los ámbitos físico, emocional, sexual y económico. Por ello, la calidad de vida relacionada con la salud es un aspecto importante en la psoriasis que debe ser considerado (7).

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo de la psoriasis; éste irá encaminado a conseguir un control mantenido de la afectación cutánea, así como el control de la inflamación sistémica a largo plazo y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas.

El tratamiento dependerá de la gravedad de la enfermedad, que vendrá determinado, entre otras cosas, 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). En términos generales, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, como glucocorticoides, derivados de la vitamina D o la combinación de ambos (2). Otros

agentes incluyen emolientes, queratolíticos, retinoides tópicos o inhibidores de calcineurina para uso tópico (tacrolimus o pimecrolimus).

Las formas moderadas a graves, definidas por un índice de actividad e intensidad de la psoriasis (PASI) > 10 o afectación de la superficie corporal (BSA) > 10% y afectación importante de la calidad de vida (índice de calidad de vida en dermatología [DLQI] >10) (9), suelen requerir tratamiento sistémico. Además, en aquellos casos de menor gravedad en los que la psoriasis no pueda ser controlada con tratamientos tópicos, especialmente cuando afecte de forma importante la calidad de vida, o se asocie con artritis psoriásica, puede ser preciso también utilizar terapias sistémicas (7,10).

Entre las opciones de tratamiento sistémico se incluyen fototerapia (radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta B de banda estrecha), fotoquimioterapia (como por ejemplo 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).

DIMETIL FUMARATO (SKILARENCE®) (11)

Dimetilfumarato (Skilarence®) está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico.

Dimetilfumarato se presenta en forma de comprimidos gastroresistentes de 30 mg y 120 mg. Los comprimidos deben administrarse durante la comida o inmediatamente después.

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentando gradualmente para mejorar la tolerabilidad. La dosis inicial recomendada es de 30 mg al día (noche) durante la primera semana. La segunda semana se aumentará a 60 mg al día (30 mg mañana y noche); la tercera semana 90 mg (30 mg mañana, mediodía noche) y la cuarta semana 120 mg (1 comprimido noche). A partir de la quinta semana la dosis se va aumentando a razón de 120 mg a la semana. La dosis máxima diaria permitida es de 720 mg.

Si un aumento de dosis concreto no se tolera, se puede reducir a la última dosis tolerada.

Si el tratamiento tiene éxito antes de que se alcance la dosis máxima, no será necesario seguir aumentando la dosis. En caso de alcanzar una mejoría clínicamente relevante de las lesiones cutáneas se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis de dimetilfumarato hasta la dosis de mantenimiento que necesite el paciente.

Dimetilfumarato está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, trastornos gastrointestinales graves y en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Farmacología (11)

Si bien los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de dimetilfumarato (DMF) y su metabolito monometilfumarato (MMF) no se conocen por completo, se considera que se deben principalmente a la interacción con el glutatión reducido intracelular de las células implicadas directamente en la patogenia de la psoriasis. Esta interacción con el glutatión provoca la inhibición de la translocación al núcleo y de la actividad transcripcional del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de los linfocitos B activados.

Se considera que la principal actividad de DMF y MMF es inmunomoduladora, lo que provoca la conversión de linfocitos T colaboradores (T helper cells, Th) 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, expresión reducida de moléculas de adhesión y disminución de los infiltrados inflamatorios en las placas psoriásicas.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de marzo de 2018.

Eficacia (12)

La autorización de DMF en el tratamiento de la psoriasis se basa en un ensayo pivotal (estudio 1102). Como soporte de la eficacia de dimetilfumarato en psoriasis se presentaron también una serie de estudios publicados, muchos de ellos abiertos o retrospectivos y no controlados, la mayoría realizados con una combinación de DMF y monoetilfumarato (MEF).

Estudio pivotal (1102)

Se trata de un ensayo aleatorizado, multicéntrico, fase III, doble ciego con comparador activo (Fumaderm[®], un medicamento combinado con el mismo contenido de DMF más 3 sales de monoetilfumarato [MEF]) y con placebo, en el que se incluyeron pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave diagnosticados al menos 12 meses antes del inicio del estudio. Los pacientes podían haber recibido terapia sistémica previa o podían ser pacientes *naive*, candidatos a recibir tratamiento sistémico. Asimismo, debían disponer de un registro completo de los tratamientos recibidos en los últimos 12 meses y no haber recibido en el periodo de lavado otro tratamiento sistémico que pudiera interferir con los productos en investigación.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con diagnóstico de psoriasis en gotas (gluttata), eritrodérmica o pustular y aquellos que presentaran problemas gastrointestinales significativos (como úlceras o diarreas), alguna enfermedad infecciosa activa, VIH o inmunosupresión, alteraciones hematológicas o enfermedad renal o hepática grave.

Se definió como psoriasis de moderada a grave la que cumplía los siguientes criterios: PASI > 10; BSA > 10% y evaluación global efectuada por el médico (PGA) de moderado a grave (puntuación de 3 = moderado, 4 = moderado/grave ó 5 = grave).

El esquema de tratamiento era el mismo en cada brazo de tratamiento activo. Durante las primeras 3 semanas se administraron comprimidos de 30 mg de DMF (30 mg semana 1; 60 mg semana 2 y 90 mg semana 3). En las 13 semanas siguientes (semana 4 – semana 16), se administraron comprimidos de 120 mg, aumentando la dosis semanalmente hasta un máximo de 720 mg/día de DMF (2 comprimidos de 120 mg administrados 3 veces al día), bien en forma de DMF sólo (Skilarence[®]) o combinado (Fumaderm[®]). En caso de intolerancia al incremento de dosis, el paciente debía recibir la última dosis tolerada hasta el final del tratamiento. Durante la primera semana con la dosis de mantenimiento (semana 4), no se permitieron reducciones de dosis. En caso de alcanzar respuesta (puntuación de “blanqueado” = 0 ó “casi blanqueado” = 1 en el PGA o PASI 90) antes de llegar a la dosis máxima (720 mg/día), no era necesario realizar más incrementos de dosis y la dosis se podía reducir a una dosis de mantenimiento individual.

Durante el periodo de tratamiento (16 semanas), los pacientes acudieron a visita al centro de estudio al inicio (día 1, visita 1) y en las semanas 1 (visita 2), 3 (visita 3), 5 (visita 4), 8 (visita 5), 12 (visita 6) y 16 (visita 7). Tras la visita de la semana 16 el tratamiento se suspendió y los pacientes continuaron en seguimiento durante otros 12 meses. En ese tiempo hubo tres visitas adicionales, a los 2, 6 y 12 meses (visitas F1, F2 y F3).

Las variables primarias de eficacia fueron el PASI 75 y la proporción de pacientes que alcanzaron puntuación de 0 ó 1 en el PGA, ambas medidas a la semana 16. DMF debía demostrar superioridad en ambas variables frente placebo (primera etapa) y no inferioridad en PASI 75 frente Fumaderm[®] (segunda etapa). Para el análisis de no inferioridad se fijó el margen inferior en un 15%. Como variables secundarias de eficacia se incluyeron el cambio en PASI y PGA en las semanas 3 y 8 y BSA en las semanas 3, 8 y 16. Otra variable estudiada fue la calidad de vida relacionada con la salud, mediante el cuestionario DLQI en la semana 16 y en la visita de seguimiento a los dos meses (F1).

El estudio se inició el 7 de enero de 2013 y el 23 de diciembre de 2014 completó su primera visita de seguimiento el último paciente.

Un total de 704 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:1 en los tres brazos de tratamiento: DMF (n=280), Fumaderm[®] (n=286), y placebo (n=138).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población que había recibido al menos una dosis de medicación y que disponía de al menos una medición después de la semana cero de PASI y PGA (*full analysis set*, FAS) y en los pacientes en los que además no se habían producido desviaciones del protocolo (*per protocol set*, PPS).

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio estaban bien compensadas entre los distintos brazos de tratamiento. Los pacientes tenían una mediana de edad de 45 años (18-87), alrededor del 9% tenían 65 años o más y eran mayoritariamente hombres (64%), de raza caucásica (99%). Al inicio del estudio la media (desviación estándar, SD) de puntuación en la escala PASI era del 16,4 (SD 6,02), siendo moderado (PASI > 10 y ≤ 20) en el 83% de los pacientes y grave (PASI > 20) en el 17%. La mayoría de los pacientes presentaban un PGA moderado (60%), y una mediana de 18 (10,1; 90) en el porcentaje de BSA. La media en el DLQI fue de 11,5 (SD 6,64) y el 43% de ellos consideraba que el efecto que la enfermedad tenía en su vida era “muy grande”. La mayoría de los pacientes eran *naive* a tratamientos sistémicos convencionales.

En la tabla 1 (ver al final del documento) se recogen los principales resultados de eficacia del ensayo 1102.

DMF mostró superioridad frente a placebo en las variables de PASI 75 (RAR 22,2% [IC 95% 10,7; 33,7] y PGA 0 ó 1 (RAR 20,0% [IC 95% 9,0; 31,0]). También se demostró la no inferioridad de DMF respecto al comparador activo en el PASI 75, con una diferencia de 2,8% (IC 95% -14,0; 8,4).

El cambio en la BSA respecto a la situación basal tras 16 semanas de tratamiento, expresado como la media y la desviación estándar, fue del -13,3% (12,07), -11,3% (10,25) y -4,9% (10,76) en los brazos de DMF, Fumaderm[®] y placebo respectivamente, indicando una mejora de la afectación de la superficie corporal.

Otras variables estimadas fueron PASI 50 y PASI 90. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% y 90% respectivamente, en la puntuación PASI (población FAS) en la semana 16 fue del 53,6% y 18,4% con DMF, 61,9% y 22,3% con Fumaderm[®] y del 29% y 4,6% con placebo.

Los resultados observados en calidad de vida, medidos a través del cuestionario DLQI, desde la situación basal a la semana 16 de tratamiento en la población FAS se muestran en la tabla 2. También se recogen los resultados en el DLQI en los dos meses posteriores desde la finalización del tratamiento (DLQI- F1).

De los 699 pacientes analizados (población FAS), 450 completaron la fase de tratamiento y, de éstos, 369 pasaron a la fase de seguimiento. Un total de 110 pacientes (24,4%), fueron los que completaron el año de seguimiento. Entre las principales causas de retirada del periodo de seguimiento destacan la falta de eficacia (más frecuente con Fumaderm[®] que con DMF; 32% vs.25%), la retirada del consentimiento y otras causas.

En la fase de seguimiento, el porcentaje de cambio en la puntuación media de PASI respecto a las condiciones basales, en la primera visita (F1) fue de -48,5, -51,6 y -27,5 y en la última visita (F3) de -40,6, -43,6 y -27,5, con DMF, Fumaderm[®] y placebo respectivamente.

Las tasas de éxito (pacientes que alcanzan una puntuación de “blanqueado” o “casi blanqueado” en el PGA o PASI 90) tras las 16 semanas de tratamiento fueron del 33,3%, 38,1% y 13% para DMF, Fumaderm[®] y placebo respectivamente, no observándose diferencias

estadísticamente significativas entre el brazo experimental y Fumaderm® (p=0,218) pero sí frente placebo (p<0,001). En los dos meses posteriores a la finalización del tratamiento (F1) las tasas de éxito disminuyeron en los brazos experimental y activo, si bien la diferencia de DMF frente a placebo siguió siendo significativa (p=0,009).

Por otro lado, la tasa de remisión (puntuación de “blanqueado” en el PGA) en la visita F1 fue 6% con DMF, 7% con Fumaderm® y 0% con placebo.

(40,1%). En los pacientes que recibieron tratamiento activo los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (≥ 10%) en los brazos experimental y de Fumaderm® respectivamente, fueron los gastrointestinales (61% DMF vs.60% Fumaderm®, principalmente diarrea, dolor abdominal y náuseas), y rubefacción (18% DMF vs.16% Fumaderm®).

En cinco estudios prospectivos, en los que los pacientes fueron tratados durante 12-16 semanas, la incidencia de efectos adversos (EA) fue similar entre DMF/MEF y Fumaderm® e inferior a la observada con metotrexato. Entre los EA más frecuentes se encontraron los gastrointestinales, la rubefacción, linfopenia y eosinofilia.

Entre los TEAEs de especial interés asociados al tratamiento con DMF se incluyen trastornos gastrointestinales (especialmente en los primeros meses de tratamiento), rubefacción, linfopenia y leucocitopenia (10% DMF vs.11% Fumaderm® presentaron linfopenia), daño hepático (similar en los tres brazos de tratamiento, la mayoría de intensidad media/moderada), daño renal y proteinuria (incidencia menor al 3% en los tres grupos de tratamiento), así como infecciones graves e infecciones oportunistas (< 5%). También se ha asociado con la aparición de determinados tipos de neoplasias.

En el ensayo 1102 se registró una muerte por isquemia subendocárdica en el grupo de pacientes tratados con Fumaderm®, no considerada relacionada con el tratamiento. Entre los 52 estudios publicados se registraron dos casos de muerte, uno debido a un oligodendroglioma durante el tratamiento con DMF en monoterapia (no datos adicionales disponibles en la publicación) y otra debido a una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que se consideró relacionada con el tratamiento con DMF.

En cuanto a los TEAEs graves, no fatales, en el estudio 1102 se registraron un total de 22 (9 en el brazo de DMF, 8 en el de Fumaderm® y 5 con placebo). De todos ellos el que se observó en más de un paciente fue la fibrilación auricular (2 pacientes en el brazo de DMF). Hubo dos casos de TEAEs graves que se consideraron relacionados con el tratamiento (en el grupo de Fumaderm®), una gastritis erosiva y una gastroduodenitis. En los estudios publicados con ésteres de ácido fumárico, sólo 7 mencionan los EA graves. De esos 7 estudios, en 6 no se registraron EA graves y en uno se observó un caso de enfermedad pélvica inflamatoria (anexitis) durante el tratamiento combinado con Fumaderm® y calcipotriol tópico. El resto de estudios no hacen una revisión de los EA graves ocurridos, aunque sí describen algunos EA de interés, como eventos cardiovasculares, incluido infarto de miocardio, angina de pecho, intervención coronaria percutánea, fibrilación auricular y reemplazo valvular cardiaco y algún caso de neoplasia (mama, próstata, carcinoma de células basales y oligodendroglioma). Por otro lado, en los casos clínicos documentados, se observó un caso de carcinoma de células escamosas, otro de tuberculosis y ocho de LMP (uno de ellos fatal). En la mayoría de los casos de LMP los pacientes presentaban linfopenia de más de un año de duración.

Se recomienda el recuento periódico de linfocitos y considerar la suspensión del tratamiento en caso de linfopenia grave y prolongada para minimizar el riesgo de LMP.

No se ha establecido la seguridad de DMF en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, excluidas específicamente en el ensayo pivotal 1102.

Debido al riesgo potencial de producir daño renal, se desaconseja el uso concomitante de DMF con fármacos como metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina, inmunosupresores, agentes citostáticos y otros que puedan producir daño renal.

En el ensayo 1102 hubo 144 pacientes (20,6%) que precisaron discontinuación del tratamiento (67 en el grupo de DMF, 69 en el de Fumaderm® y 8 con placebo). Entre los TEAEs más frecuentes que

Tabla 2. Resultados de calidad de vida (DLQI) del ensayo 1102)

	Skilarence n = 267	Placebo n = 131	Fumaderm n = 273
DLQI – Basal			
N	266	131	270
Media (SD)	11,3 (6,26)	10,9 (6,49)	12,0 (7,04)
DLQI – Semana 16			
N	253	118	258
Media (SD)	5,4 (6,07)	8,5 (6,88)	6,0 (7,17)
Dif media ^b , IC del 95%	-3,23 (-4,69 ; -1,78)	--	-0,64 (-1,79 ; 0,51)
Valor p	<0,0001 ^c	--	0,2733 ^d
DLQI – F1^a			
N	139	60	142
Media (SD)	4,8 (5,57)	7,8 (5,98)	5,4 (6,12)
Dif media ^b , IC del 95%	-3,02 (-4,89 ; -1,16)	--	-0,64 (-2,12 ; 0,74)
Valor p	0,0016 ^c	--	0,3415 ^d

^a Visita de seguimiento a los 2 meses de finalizado el tratamiento.

^b Media calculada por el método de mínimos cuadrados.

^c Skilarence vs placebo.

^d Skilarence vs Fumaderm.

DLQI = Índice de calidad de vida en dermatología; SD = desviación estándar; n = número total de pacientes; N = número de pacientes con datos disponibles.

Seguridad (12)

Los datos de seguridad de DMF en pacientes con psoriasis proceden de 4 ensayos clínicos (3 ensayos fase I [estudio 1103; estudio 1104 y estudio 08] y un ensayo pivotal fase III [estudio 1102]) y 52 estudios y casos clínicos publicados en la literatura (la mayoría con Fumaderm®). En total, 3.659 pacientes y 56 sujetos sanos han sido tratados con ésteres del ácido fumárico (como DMF solo o DMF/MEF); 562 pacientes del ensayo 1102, 56 sujetos sanos de los ensayos 1103, 1104 y 08 y 3.097 pacientes procedentes de artículos publicados.

En el estudio 1102, la mediana de exposición al tratamiento fue de 112 días en todos los grupos. El 83,9% de los pacientes del brazo de DMF, el 84,1% de los tratados con Fumaderm® y el 59,9% de los que recibieron placebo, presentaron algún efecto adverso durante el tratamiento (TEAEs, de sus siglas en inglés). La mayoría fueron de intensidad media a moderada y no obligaron a interrumpir el tratamiento del estudio, si bien un 15%, 12% y 7% en los subgrupos de DMF, Fumaderm® y placebo respectivamente, presentaron algún TEAEs de intensidad grave. El porcentaje de TEAEs relacionados con el tratamiento fue similar en los brazos activos (73,8% con DMF y 73,9% con Fumaderm®) y superior al observado con placebo

llevaron a la retirada del tratamiento destacan los EA gastrointestinales y los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. En 4 de los estudios prospectivos controlados el porcentaje variaba entre el 7% y el 32% entre los sujetos que recibieron DMF.

DISCUSIÓN

El objetivo último del tratamiento de la psoriasis es conseguir el blanqueamiento completo de los síntomas cutáneos, tanto a corto como a largo plazo (7). A la hora de seleccionar un tratamiento se deberán tener en cuenta las características de la enfermedad (gravedad, localización, afectación articular) así como factores relacionados con el paciente (edad, tratamiento previo) y con el propio tratamiento (eficacia y seguridad) (8).

En la psoriasis moderada a grave puede ser necesaria la utilización de terapia sistémica para conseguir un control de la enfermedad.

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).

Entre los fármacos tradicionalmente utilizados en nuestro país se incluyen retinoides, como acitretina y agentes inmunomoduladores tales como metotrexato o ciclosporina. La fototerapia y la terapia PUVA, constituyen también una primera opción de tratamiento en estos pacientes.

Los ésteres del ácido fumárico podrían ser otra alternativa de tratamiento, tanto en el periodo de inducción como en la fase de mantenimiento de la psoriasis en placas (10,15). En Alemania, Fumaderm[®], una combinación de dimetilfumárico con distintas sales de monoetilfumárico, fue autorizado en 1992 para el tratamiento de la psoriasis vulgar moderada a grave cuando el tratamiento externo era insuficiente. En España, DMF (Skilarence[®]) representa el primer agente derivado del ácido fumárico autorizado para el tratamiento de la psoriasis, si bien dicho principio activo se encuentra ya autorizado en nuestro país desde el año 2014 para el tratamiento de la esclerosis múltiple bajo el nombre Tecfidera.

En el ensayo clínico 1102 DMF demostró superioridad frente a placebo en la proporción de pacientes que consiguieron una reducción del 75% en la puntuación PASI (37,5% vs. 15,3%; $p < 0,0001$) y en los que consiguieron una puntuación de 0 (“blanqueado”) ó 1 (“casi blanqueado”) en el PGA (33% vs. 13%; $p < 0,0001$), ambas medidas a las 16 semanas de tratamiento (12). Asimismo, demostró no inferioridad frente a Fumaderm[®] en el PASI 75 (37,5% vs. 40,3% [IC 99,24% -14; 8,4]), también analizado en la semana 16, al estar el límite inferior del intervalo de confianza dentro del límite inferior preespecificado en un 15%.

Por otro lado la actividad de DMF parece mantenerse durante los 12 meses que duró el periodo de seguimiento tras la finalización del tratamiento, con una menor tasa de recaídas y rebotes de la enfermedad comparado con placebo y similar al observado en el brazo activo (Fumaderm[®]). No obstante, estos resultados han de ser interpretados con cautela ya que sólo un 24% de los pacientes completaron el año de seguimiento.

DMF no ha sido evaluado en pacientes con alteraciones hematológicas o de la función hepática o renal graves, ni en pacientes con alteraciones gastrointestinales importantes, infecciones activas e inmunodeprimidos.

El ensayo pivotal 1102 incluye fundamentalmente pacientes *naive* a terapia sistémica (sólo un 7,2% y 4,3% había recibido tratamiento

con metotrexato y ciclosporina, respectivamente), por lo que los datos de eficacia y seguridad de DMF en pacientes previamente tratados con otros inmunosupresores o inmunomoduladores son limitados.

Respecto a otras alternativas disponibles, la eficacia y seguridad de los ésteres del ácido fumárico (DMF+MEF) se comparó con metotrexato en un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico en el que 60 pacientes con psoriasis moderada a grave fueron aleatorizados en proporción 1:1 en ambos brazos de tratamiento. Los pacientes asignados al brazo de DMF/MEF recibieron una dosis inicial de 30 mg que se fue aumentando gradualmente hasta una dosis máxima de 720 mg, administrado por vía oral. La dosis inicial de metotrexato fue de 5 mg a la semana por vía oral, hasta una dosis máxima semanal de 15 mg. Los pacientes recibieron tratamiento durante 16 semanas y estuvieron en seguimiento 4 semanas desde la finalización del tratamiento. La variable primaria de eficacia fue el cambio en la media de la puntuación PASI respecto a la basal, tras 12 semanas de tratamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p=0,417$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre DMF/MEF y metotrexato respectivamente, en PASI 50 (42% vs. 60%; $p=0,325$), PASI 75 (19% vs. 24%; $p=0,941$) ni PASI 90 (4% vs. 8%; $p=0,610$) medidos en la semana 12 ni tampoco en la semana 20. En cuanto a la seguridad, el número de EA registrados fue similar en ambos brazos, observándose una mayor incidencia de rubefacción en los tratados con fumaratos y de síntomas gripales en los que recibieron metotrexato (16).

No existen comparaciones directas de dimetilfumárico con ciclosporina, pero sí de ésta con metotrexato. En un ensayo clínico, aleatorizado ($n=88$) en el que se comparó metotrexato con ciclosporina no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,09$) en la media de la puntuación PASI tras 16 semanas de tratamiento (objetivo primario). Tampoco se observaron diferencias en el PASI 75 (60% metotrexato vs. 71% ciclosporina, $p=0,29$), el PASI 90 (40% metotrexato vs. 33% ciclosporina, $p=0,55$), ni en la calidad de vida, evaluados ambos en la semana 16 (17). En otro ensayo clínico en el que se aleatorizaron 84 pacientes a recibir tratamiento con metotrexato o ciclosporina durante 12 semanas, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento en la reducción de la puntuación media de PASI en la semana 12 respecto a la puntuación basal (58% vs. 72%, metotrexato y ciclosporina respectivamente; $p=0,0028$) (18). El PASI 75 fue superior en el grupo de ciclosporina comparado con metotrexato (50% vs. 24% respectivamente; $p=0,0094$). Sin embargo, las diferencias observadas en el PASI 90 (29% ciclosporina vs. 11% metotrexato) no fueron significativas. En cuanto a la calidad de vida, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras 12 semanas de tratamiento. La toxicidad renal y la hipertensión son los principales efectos adversos asociados al tratamiento con ciclosporina que pueden limitar su utilización a largo plazo.

Acitretina, por su parte, administrada a una dosis de 0,4 mg/kg/día, consiguió una reducción del 75% en la puntuación PASI en un 30% de los pacientes ($n=20$), tras 24 semanas de tratamiento (19).

La combinación de psoraleno (8-metoxipsoraleno) con radiación ultravioleta A (PUVA) consiguió una reducción del 75% en la puntuación PASI en un 63% de los pacientes estudiados en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo ($n=40$) (20). Algunos de los EA observados durante el tratamiento con PUVA fueron náuseas, eritema y prurito. No existen comparaciones directas entre el tratamiento con PUVA y las terapias sistémicas convencionales. Atendiendo a su mejor perfil de seguridad, algunas guías recomiendan la utilización de PUVA como primera opción, antes de cualquier otro tratamiento sistémico oral (21).

La ausencia de comparaciones directas entre DMF y los tratamientos convencionales, así como la dudosa comparabilidad de las poblaciones incluídas en los distintos ensayos, hace difícil determinar su eficacia relativa frente al resto de alternativas disponibles en la actualidad.

Desde el punto de vista de la seguridad, los efectos adversos observados durante el estudio 1102 están en línea con los ya conocidos para Fumaderm[®] y otros productos con DMF. En el ensayo 1102, el 84% de los pacientes tratados con DMF presentaron algún efecto adverso, la mayoría relacionados con el tratamiento (12). Similares resultados se observaron en el brazo que recibió el comparador activo (Fumaderm[®]). Destacan los efectos adversos gastrointestinales (principalmente diarrea, dolor abdominal y vómitos), cutáneos (prurito, eritema y sensación de quemazón), rubefacción y alteraciones hematológicas (linfopenia y eosinofilia).

Se han descrito casos de LMP en pacientes con psoriasis tratados con otros medicamentos con DMF, la mayoría asociado a linfopenia prolongada. Se recomienda una monitorización del hemograma completo antes y durante el tratamiento con DMF.

CONCLUSIÓN

Dimetilfumarato (Skilarence[®]) ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes adultos. Dimetilfumarato consiguió una reducción del 75% en la puntuación PASI en un 37,5% de los pacientes, superior a la observada con placebo (15,3%) y comparable a la alcanzada con la combinación de dimetilfumarato + monoetilfumarato (40,3%), combinación no autorizada en España. Asimismo, el 33% de los pacientes tratados con dimetilfumarato consiguieron una puntuación de 0 (blanqueado) o 1 (casi blanqueado) en el PGA, superior a la alcanzada con placebo (13%).

Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con dimetilfumarato son los gastrointestinales (62,7%) y la rubefacción (20,8%), siendo la intolerancia a los efectos gastrointestinales la principal causa de retirada del tratamiento. La aparición de linfopenia grave y prolongada durante el tratamiento con DMF se ha identificado como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP, por lo que es preciso realizar un seguimiento estrecho mediante hemogramas completos antes y durante el tratamiento con DMF.

La limitada evidencia disponible no muestra una diferencia de eficacia con otros fármacos por lo que, Dimetilfumarato podría considerarse una alternativa a las opciones de tratamiento sistémico convencional oral disponibles para primera línea, en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que precisan tratamiento sistémico.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Skilarence[®] ha sido financiado, mediante visado, para el tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no hayan respondido adecuadamente o sean intolerantes o tengan contraindicada o no esté recomendada la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina).

ABREVIATURAS

PASI (Psoriasis Area and Severity Index): Índice que mide superficie afectada y su gravedad. Se puntúa de 0-72. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría (reducción) en la puntuación basal del PASI ≥ 50 , ≥ 75 , ≥ 90 . PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones. No respuesta sería mejoría PASI < 50 .

PGA (physician's global assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

DLQI (dermatology life quality index): cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas.

BSA (body surface area): área de superficie corporal afectada por la psoriasis.

REFERENCIAS

1. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):314-20.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-94.
3. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:66-73.
4. World Health Organization. Global report on psoriasis 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1. (Acceso julio 2017)
5. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005;352(18):1899-912.
6. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin. 1996;14(3):485-96.
7. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30 Suppl 2:1-18.
8. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(5):774-790.
9. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1-10.
10. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):451-85.
11. Ficha técnica de Skilarence[®] (dimetilfumarato). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002157/WC500231107.pdf (Acceso julio 2017).
12. European Public Assessment Report de Skilarence[®] (dimetilfumarato). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002157/WC500231109.pdf (Acceso julio 2017).
13. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(8):694-709.



14. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):628-636.
15. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. EDF in cooperation with EADV and IPC. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88> (Acceso julio 2017).
16. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.
17. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):658-65.
18. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21.
19. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.
20. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chavez-Frazier A, Bandow GD. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(5):793-8.
21. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, Exton LS, Goulden V. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):24-55.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Canarias

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

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Asociación de pacientes Acción Psoriasis y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Tabla 1: Resumen resultados de eficacia del ensayo 1102

	FAS			PPS		
	Skilarence n = 267	Placebo n = 131	Fumaderm n = 273	Skilarence n = 246	Placebo n = 127	Fumaderm n = 253
Análisis primario (semana 16)						
PASI 75						
n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)	93 (37,8)	19 (15,0)	108 (42,7)
<i>Superioridad frente a placebo</i>						
Diferencia vs placebo (%)	22,2			22,8		
Valor p	<0,0001			<0,0001		
IC del 99,24%	10,7 ; 33,7			11,0 ; 34,7		
<i>No inferioridad frente a Fumaderm</i>						
Diferencia vs Fumaderm (%)	-2,8			-4,9		
Valor p	0,0003			0,0024		
IC del 99,24%	-14,0 ; 8,4			-16,6 ; 6,8		
PGA de 0 ó 1^a						
n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)	80 (32,5)	100 (39,5)	16 (12,6)
<i>Superioridad frente placebo</i>						
Diferencia vs placebo	20			19,9		
Valor p	< 0,0001			<0,0001		
IC bilateral del 99,24%	9,0 ; 31,0			8,7 ; 31,1		
Análisis Secundario						
PASI 75 – Semana 8 (%)	7,5	5,3	8,4	6,9	4,7	8,7
<i>Superioridad frente placebo</i>						
Diferencia vs placebo (%)	2,1			2,20		
Valor p	0,42			0,41		
IC del 95%	-2,8 ; 7,1			-2,7 ; 7,1		
<i>No inferioridad frente a Fumaderm</i>						
Diferencia vs Fumaderm (%)	-0,9			-1,8		
Valor p	0,69			0,46		
IC del 95%	-5,5 ; 3,6			-6,5 ; 2,9		
PGA – Semana 8 (%)	5,6	2,3	7	4,9	1,6	7,5
<i>Superioridad frente placebo</i>						
Diferencia vs placebo (%)	3,3			3,3		
Valor p	0,13			0,11		
IC del 95%	-0,4 ; 7,1			-0,2 ; 6,8		
<i>No inferioridad frente a Fumaderm</i>						
Diferencia vs Fumaderm (%)	-1,3			-2,6		
Valor p	0,52			0,22		
IC del 95%	-6,8 ; 1,6			-6,8 ; 1,6		
Tasa de remisión^b – Semana 16 (%)	6,4	0,8	7,7	6,5	0,8	8,3
<i>Superioridad frente placebo</i>						
Diferencia vs placebo (%)	5,6			5,7		
Valor p	0,02			0,02		
IC del 95%	no disponible			no disponible		
<i>No inferioridad frente a Fumaderm</i>						
Diferencia vs Fumaderm (%)	-1,3			-1,8		
Valor p	0,56			0,52		
IC del 95%	no disponible			no disponible		

^a PGA de 0 = blanqueado y PGA de 1 = casi blanqueado. ^b Puntuación de “blanqueado” en la PGA. PASI 75 = reducción del 75% en el índice de actividad e intensidad de la psoriasis; PGA = evaluación global por el médico; FAS = full analysis set; PPS = per protocol set.