

Valor de la alitretinoína en el manejo del ECM grave refractario a corticoides tópicos potentes:

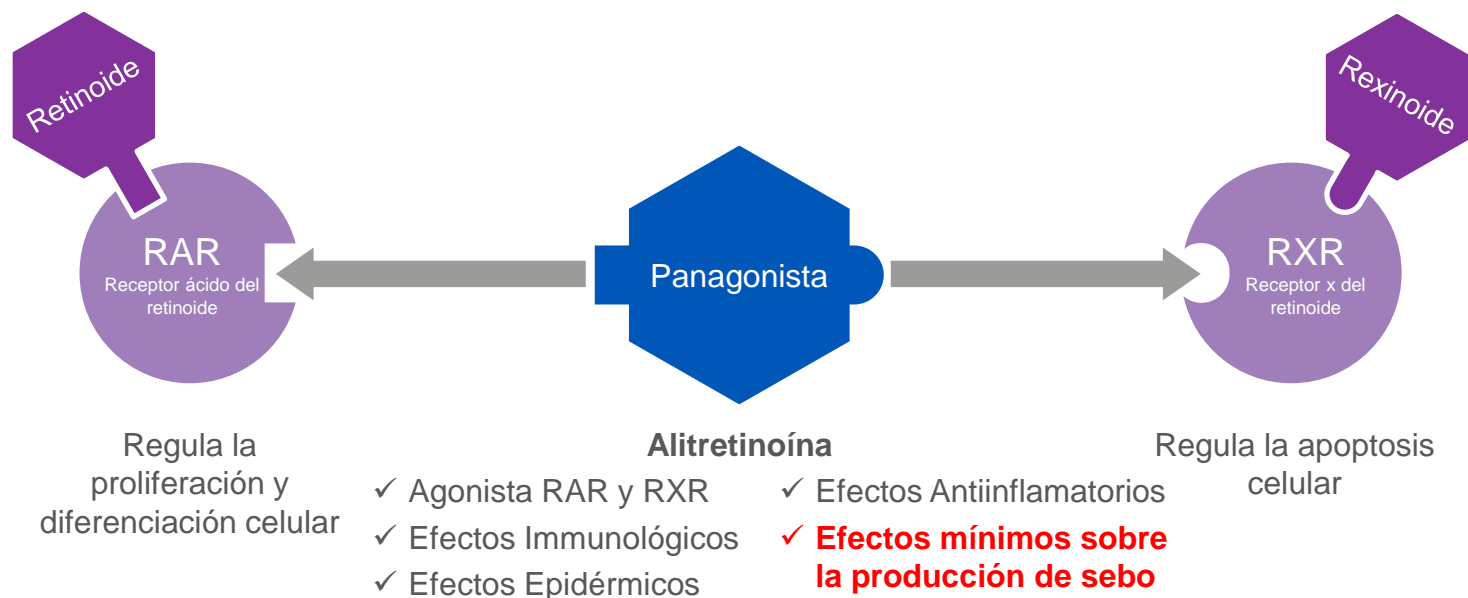
Desarrollo Clínico

Alitretinoína ha sido desarrollado para tratar específicamente el Eczema Crónico de Manos

Alitretinoína es un derivado endógeno de la vitamina A y ha demostrado efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios relevantes para la inflamación de la piel^{1,2},

Mientras que la mayoría de otros retinoides, son agonistas específicos de los receptores RAR o RXR , Alitretinoína se une a miembros de las dos familias de receptores^{1,2}

Mecanismo de acción³⁻⁵



Adaptado de Garnock-Jones KP, Perry CM. Drugs. 2009 Aug 20;69(12):1625-34.

RAR=retinoic acid receptor; RXR=retinoid X receptor.

1.Ficha técnica Tactino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tactino 30 mg 09/2015. GSK; 3. Roos TC, Jugert FK, Merk HF, Bickers DR. Retinoid metabolism in the skin. Pharmacol Rev. 1998 Jun;50(2):315-33. 4. Garnock-Jones KP, Perry CM . Alitretinoin: in severe chronic hand eczema . Drugs. 2009 Aug 20;69(12):1625-34. 5. Cheng C, Michaels J, Scheinfeld N. Alitretinoin: a comprehensive review. Expert Opin Investig Drugs. 2008 Mar;17(3):437-43.

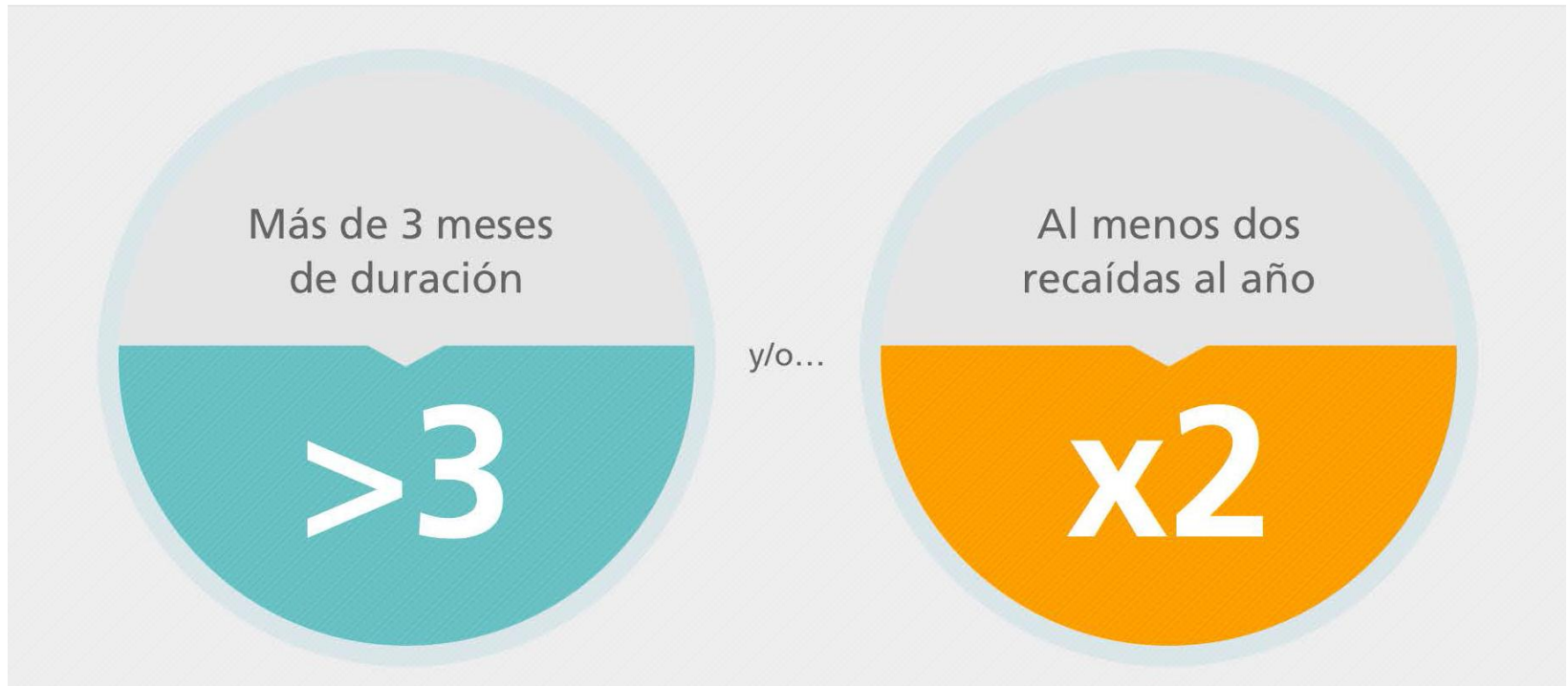
Indicación^{1,2}

FICHA
TÉCNICA

Tratamiento del **eczema crónico de manos grave** que **no responde a corticoides tópicos potentes** en adultos.^{1,2}

Los pacientes cuyo eczema tenga características predominantemente **hiperqueratósicas** tienen más probabilidad de responder al tratamiento que aquellos en los que el eczema se presenta como eczema dishidrótico.^{1,2}

El Eczema de Manos se considera CRÓNICO cuando¹:



...a pesar de tratamiento dermatológico adecuado y del cumplimiento por parte del paciente.

1. Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Kollner A, Skudlik C, et al. Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7(Suppl 3):S1–16.

Physician Global Assessment (PGA)¹

| | GRAVE | MODERADA | LEVE | CASI LIMPIA | LIMPIA |
|--|---|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |  |
| Contribución de la mano más afectada (area de la piel) | >30% | 10–30% | <10% | <10% | No detectable |
| Eritema, escamas, hiperqueratosis/liquenificación | Al menos una moderada o grave | Al menos una leve o moderada | Al menos una leve | Al menos una leve | Ausencia |
| Vesiculación, edema, fisuras, prurito/dolor | Al menos una grave | Al menos una moderada | Al menos una leve | Ausencia | Ausencia |

Adaptado de Ruzicka T, et al., BJD 2008;158:808-17

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17

¿Qué evidencia clínica avala esta indicación?

Evidencia Clínica¹⁻⁸

| | Estudios | Pacientes | Países |
|-----------------------|----------|--------------|-----------|
| Ensayo Clínico | 4 | 2.067 | 14 |
| Observacional | 3 | 1.969 | 1 |

1. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arch Dermatol. 2004;140:1453–9. 2. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808–17. 3. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. Br J Dermatol 2010;162:420–6. 4. Lynde C, Cambazard F, Ruzicka T, Sebastian M, Brown TC, Maares J. Extended treatment with oral alitretinoin for patients with chronic hand eczema not fully responding to initial treatment. Clin Exp Dermatol 2012;37:712–7. 5. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204. 6. Diepgen T, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. Acta Derm Venereol 2012;92:251–5. 7. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870. 8. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583. Epub 2016 Oct 3.

Estudio Pivotal:

BACH

Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-*cis* retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

T. Ruzicka, C.W. Lynde,* G.B.E. Jemec,† T. Diepgen,‡ J. Berth-Jones,§ P.J. Coenraads,¶ A. Kaszuba,** R. Bissonnette,†† E. Varjonen,‡‡ P. Holló,§§ F. Cambazard,¶¶ M. Lahfa,*** P. Elsner,††† F. Nyberg,‡‡‡ A. Svensson,§§§ T.C. Brown,¶¶¶ M. Harsch¶¶¶ and J. Maares¶¶¶

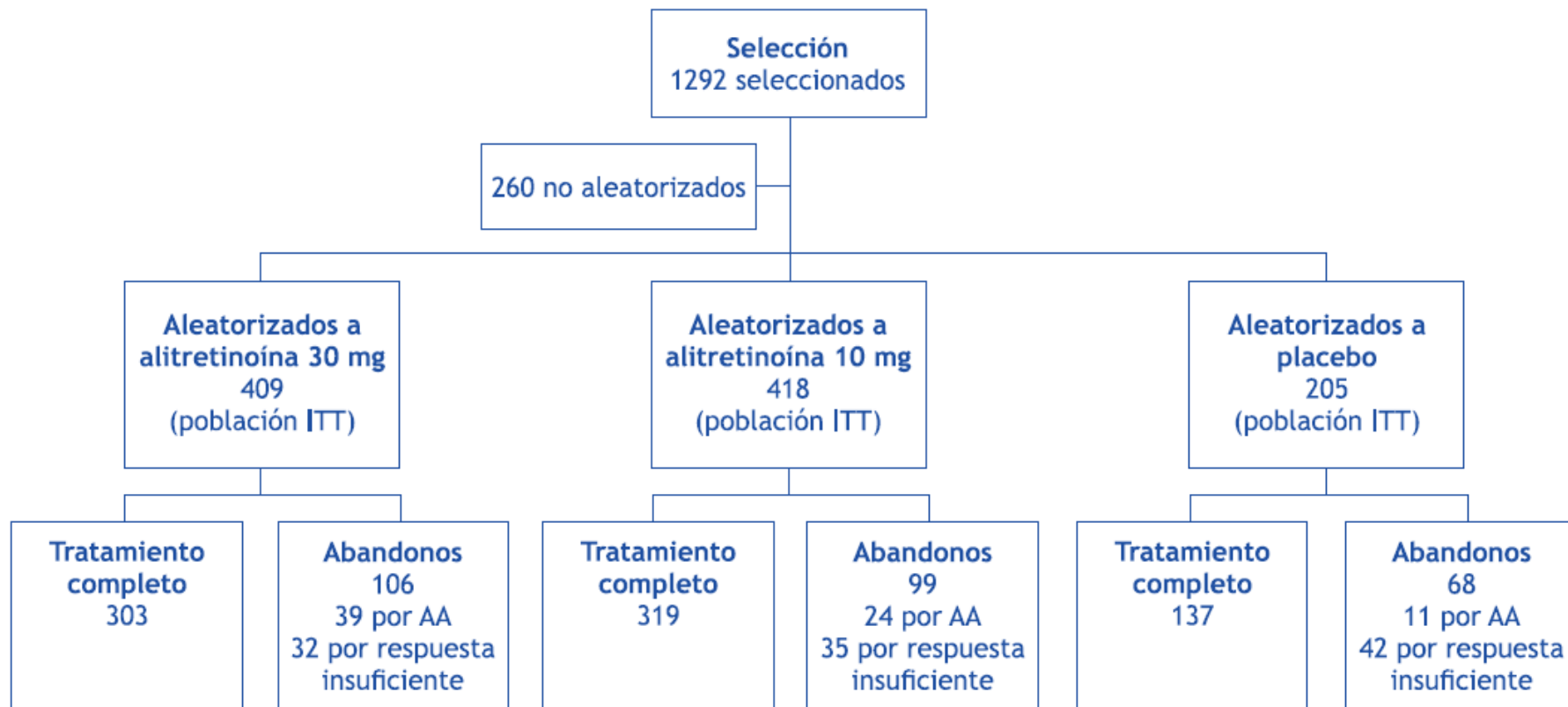
Estudio Fase III , multicéntrico, prospectivo, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado (2:2:1):

- **1.032** pacientes entre 18-75 años.
- En **111** centros de Europa y Canadá.
- Los pacientes tenían ECM grave de al menos 6 meses de duración y refractario a la terapia estándar (corticoides tópicos potentes).
- El tratamiento con Alitretinoína 30 mg , Alitretinoína 10 mg o placebo, una vez al día por vía oral tras el desayuno, hasta un máximo de 24 semanas.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-*cis* retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Estudio BACH¹

BACH



1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Estudio BACH¹

BACH

Características basales de los pacientes

| | Alitretinoína 30 mg | Alitretinoína 10 mg | Placebo |
|--|---------------------|---------------------|------------|
| N | 409 | 418 | 205 |
| Edad (años), media ± DE | 48 ± 13 | 47 ± 13 | 48 ± 12 |
| Varones, n (%) | 223 (55%) | 238 (57%) | 121 (59%) |
| Mujeres <45 años, n (%) | 62 (15%) | 63 (15%) | 30 (15%) |
| Peso corporal (kg), media ± DE | 81 ± 16 | 81 ± 16 | 81 ± 16 |
| Raza caucásica, n (%) | 398 (97%) | 402 (96%) | 203 (99%) |
| Calificación de gravedad de PGA, n (%) | | | |
| Grave | 408 (99%) | 418 (100%) | 205 (100%) |
| Moderado | 1 (0,2%) | 0 | 0 |
| Puntuación de mTLSS, media ± DE | 14,9 ± 2,6 | 15,0 ± 2,6 | 15,0 ± 2,4 |
| Extensión de la enfermedad, media ± DE | 48 ± 20 | 47 ± 20 | 51 ± 22 |
| Tipo de ECM, n (%)* | | | |
| Hiperqueratósico | 349 (85%) | 362 (87%) | 170 (83%) |
| Ponfólix | 111 (27%) | 111 (27%) | 55 (27%) |
| Yema de los dedos | 196 (49%) | 180 (43%) | 101 (43%) |
| Otras | 55 (13%) | 61 (15%) | 29 (14 %) |
| Duración de la enfermedad (años) | | | |
| Mediana | 4,4 | 5,2 | 4,9 |
| Q1 Q3 | 2,1; 12. | 1,9; 11. | 2,3; 12. |
| Respuesta al tratamiento previo con corticosteroides tópicos, n (%) | | | |
| Sin respuesta | 197 (48%) | 181 (43%) | 81 (40%) |
| Respuesta transitoria | 199 (49%) | 222 (53%) | 121 (59%) |
| No tolerado | 12 (3%) | 5 (1%) | 2 (1%) |

Adaptado de Ruzicka et al. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Se evaluó la **Eficacia y Seguridad** de Alitretinoína en pacientes con ECM grave refractario a corticosteroides tópicos potentes

Objetivo Eficacia Primario:

Respuesta medida como **manos limpias o casi limpias** según la Valoración Global del Médico (PGA), realizado cada 4 semanas.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Valoración Global del Médico

PGA (Physician Global Assessment)¹



Objetivo Primario de Eficacia

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Estudio BACH¹

BACH

Objetivos Eficacia Secundarios:

- Tiempo hasta la respuesta
- Respuesta parcial
- Otros (PaGA, extensión de la lesión...)
- Reducción de mTLSS: puntuación total modificada de síntomas de la lesión (modified Total Lesion Symptom Score)

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

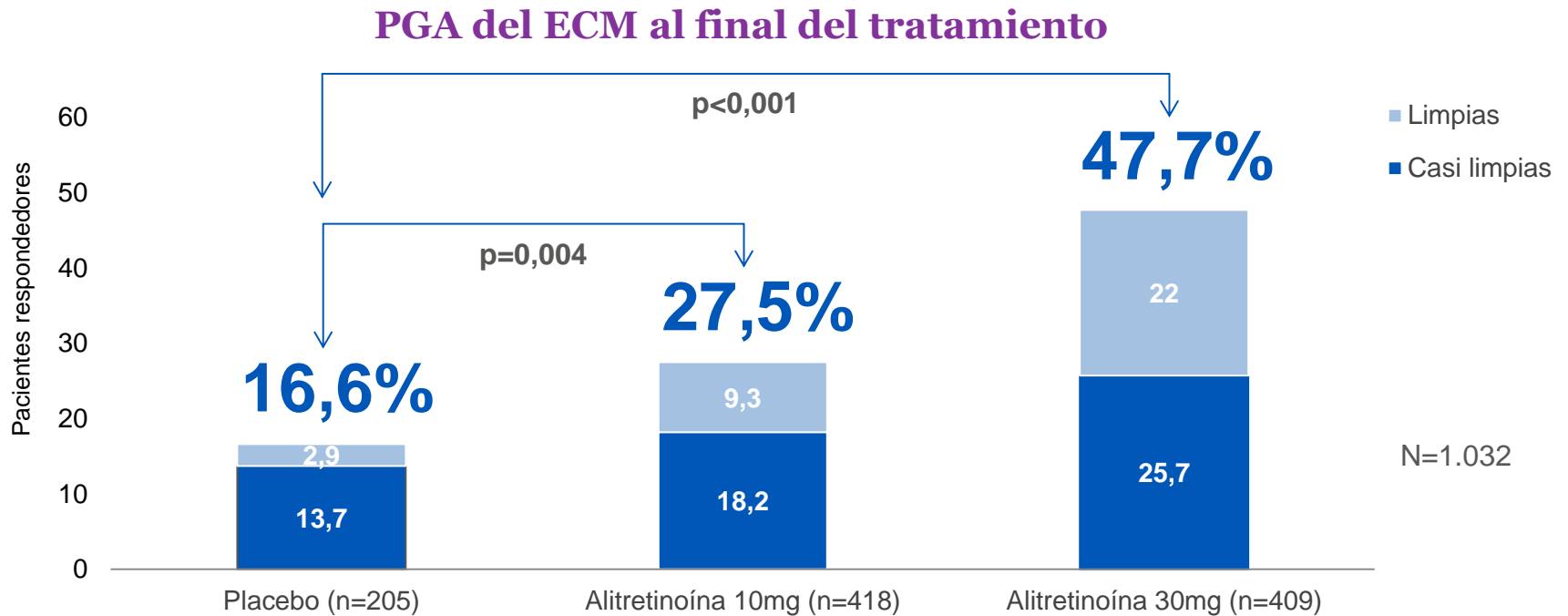
Resultados

Estudio Pivotal BACH

Eficacia: Objetivo Primario¹

BACH

El **47,7%** de los pacientes tratados con Alitretinoína 30 mg lograron **manos limpias o casi limpias** según PGA en el plazo de 6 meses.

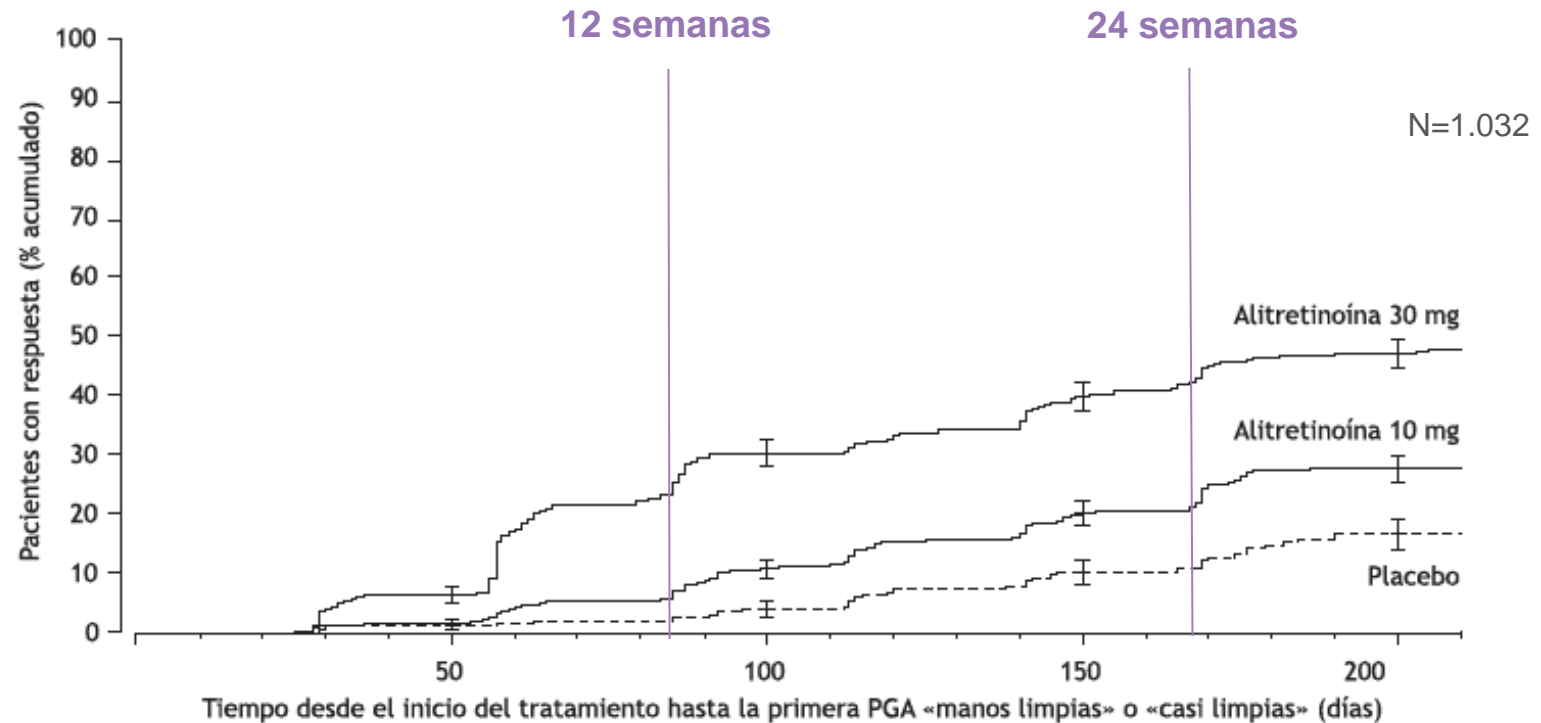


Adaptado de Ruzicka et al., Br J Dermatol 2008;158:808-17.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Eficacia: Objetivos Secundarios¹

Tiempo de Respuesta



N.º de pacientes en riesgo

| | Día 0 | Día 50 | Día 100 | Día 150 | Día 200 |
|---------|-------|--------|---------|---------|---------|
| 30 mg | 409 | 383 | 285 | 246 | 217 |
| 10 mg | 418 | 411 | 373 | 334 | 303 |
| Placebo | 205 | 203 | 197 | 184 | 171 |

Adaptado de Ruzicka et al., Br J Dermatol 2008;158:808-17.

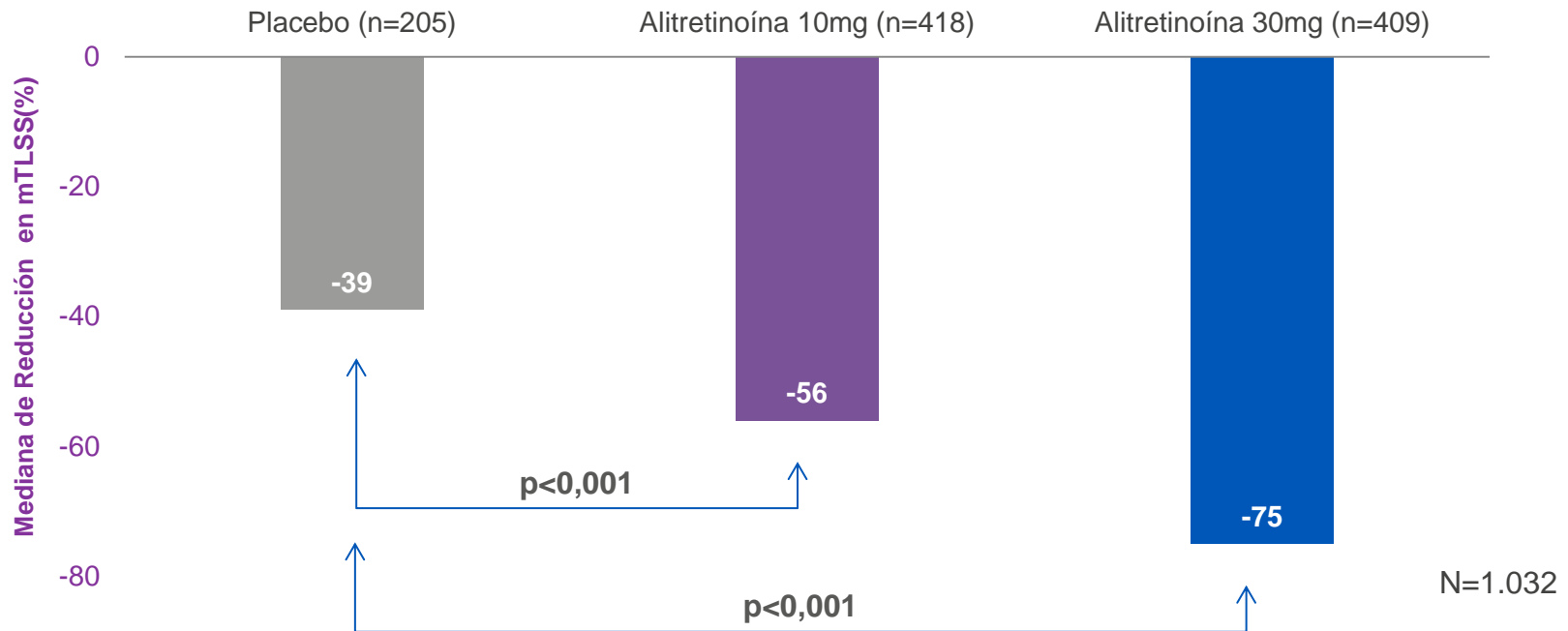
El tiempo hasta la respuesta con alitretinoína 30 mg fue significativamente más corto que con alitretinoína 10 mg ($p < 0,001$).

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Eficacia: Objetivos Secundarios¹

Mediana de reducción en el mTLSS

La **mediana de reducción** de los signos y síntomas a las 24 semanas es del **75%** en los pacientes tratados con Alitretinoína 30 mg¹



BACH=The Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Eczema study; mTLSS=Modified Total Lesion Symptom Score.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Otros datos¹:

Subanálisis de eficacia en función de la morfología

| Clasificación | Alitretinoína | | Placebo |
|---|------------------|------------------|-----------------|
| | 30 mg | 10 mg | |
| Hiperqueratósico N Respondedores, a (%) | 349 170 (49%) | 362 102 (28%) | 170 21 (12%) |
| Dishidrótico/ pónfolix N Respondedores, a (%) | 111 37 (33%) | 111 25 (23%) | 55 9 (16%) |
| Pulпитis N Respondedores, a (%) | 196 87 (44%) | 180 53 (29%) | 101 18 (18%) |

Adaptado de Ruzicka et al., Br J Dermatol 2008;158:808-17.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

**... 6 meses después de
terminado el
tratamiento inicial...**

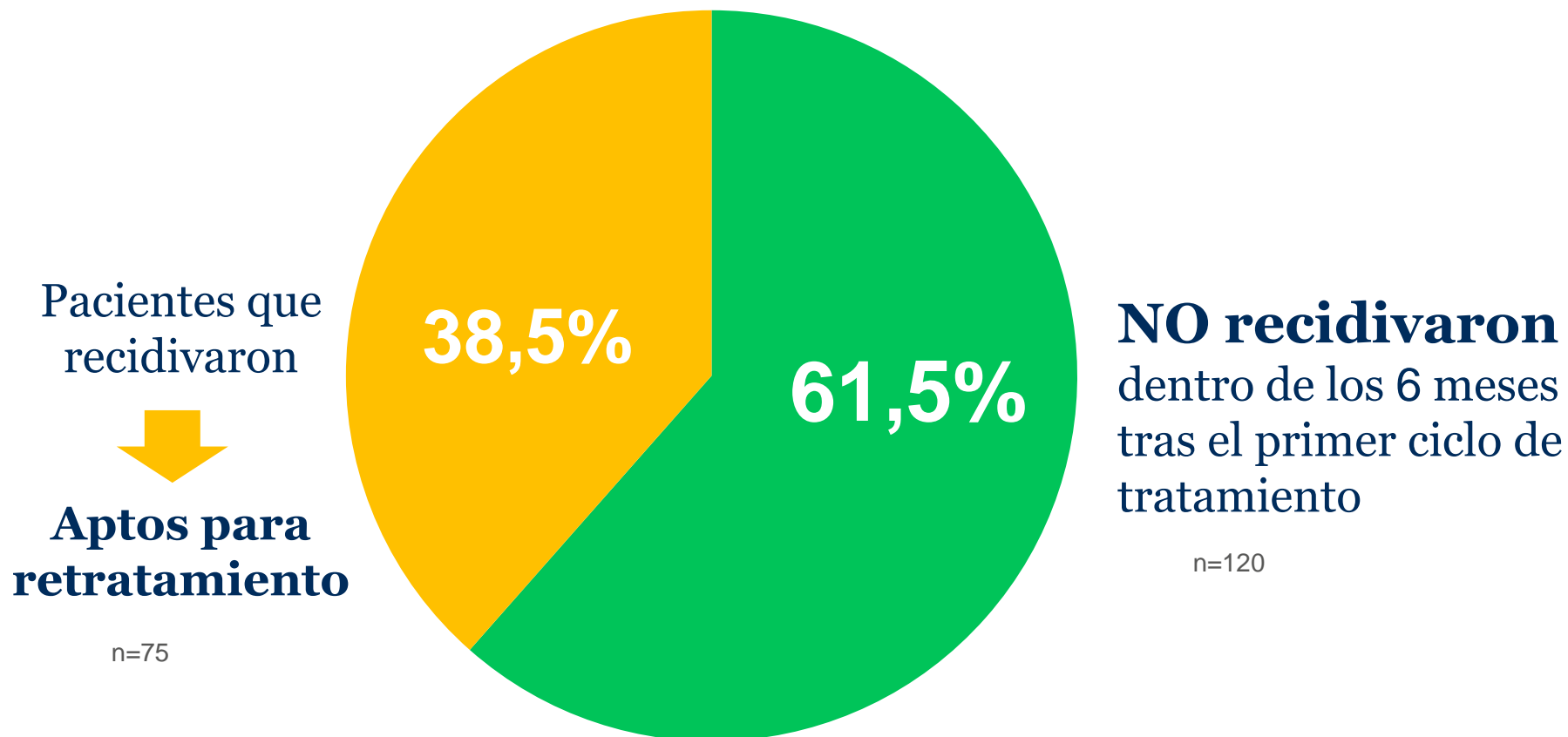
Estudio BACH

6 meses

**Periodo de
Observación**

6 meses

De los pacientes que respondieron a Alitretinoína **30 mg** un **61,5% no tuvieron ninguna recaída** tras finalizar el tratamiento en el plazo de hasta 6 meses.¹



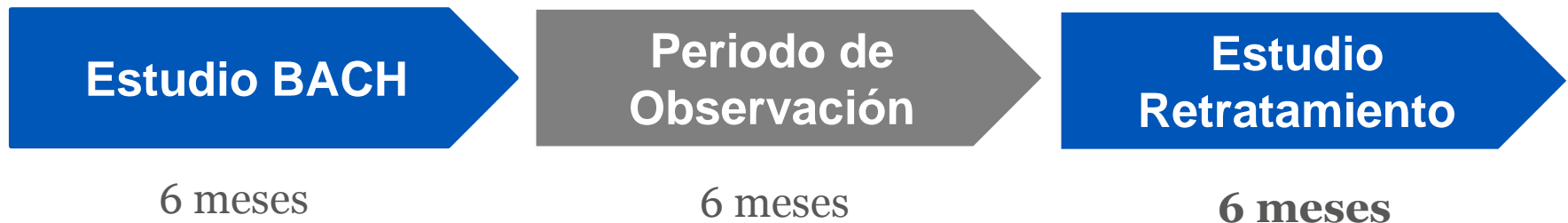
Adaptado de: Bissonnette R, Worm M, Gerlach B et al., Br J Dermatol. 2010; 162: 420-426.

1. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, Br J Dermatol. 2010;162: 420-426.

Estudio de Retratamiento¹

Re-T

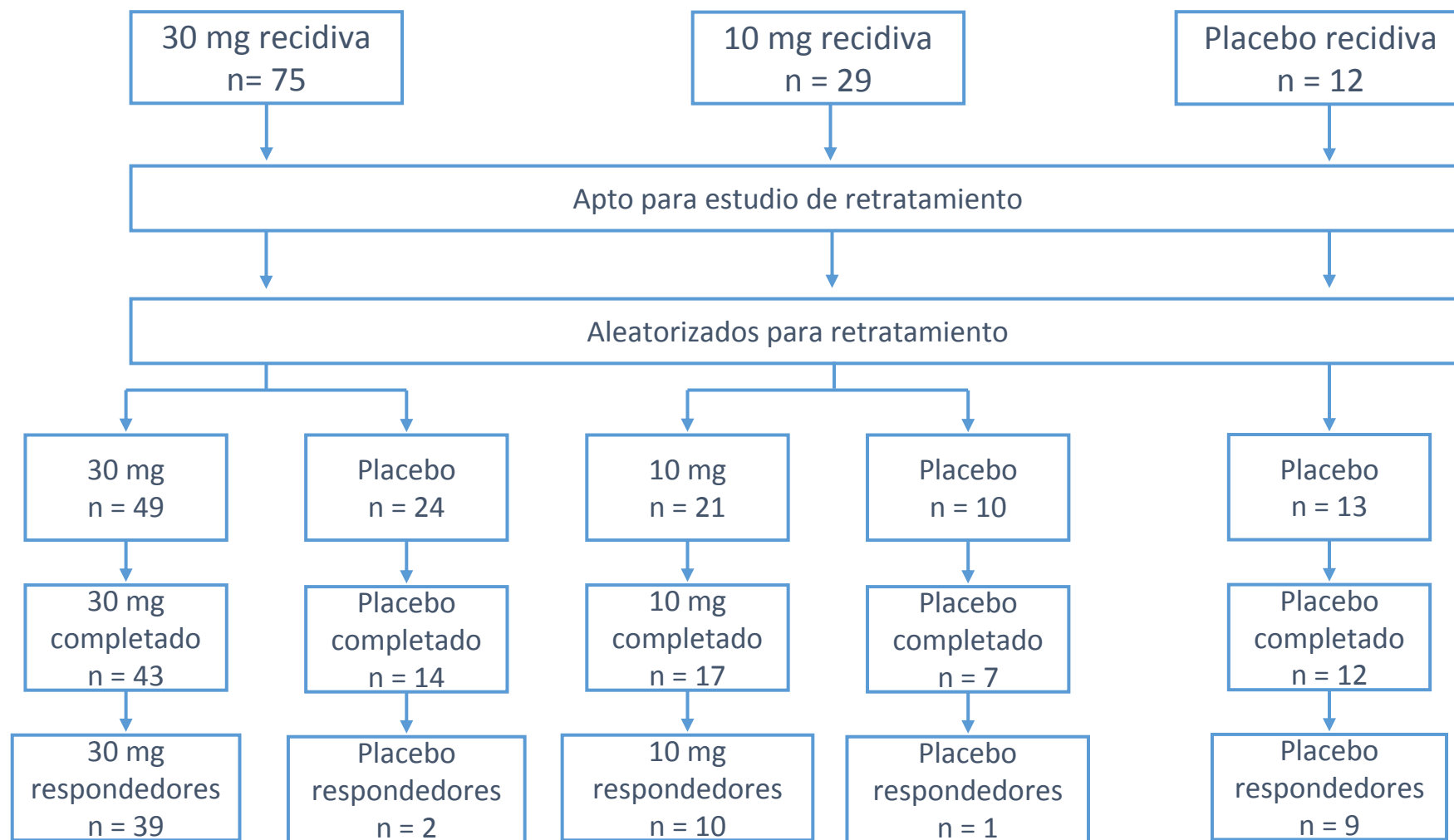
Fueron incluidos **117** pacientes que lograron manos limpias o casi limpias con el tratamiento inicial y que tuvieron una recaída a lo largo del periodo de observación de **6 meses**.



1. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, Br J Dermatol. 2010;162: 420-426.

Estudio Bach-Retratamiento¹

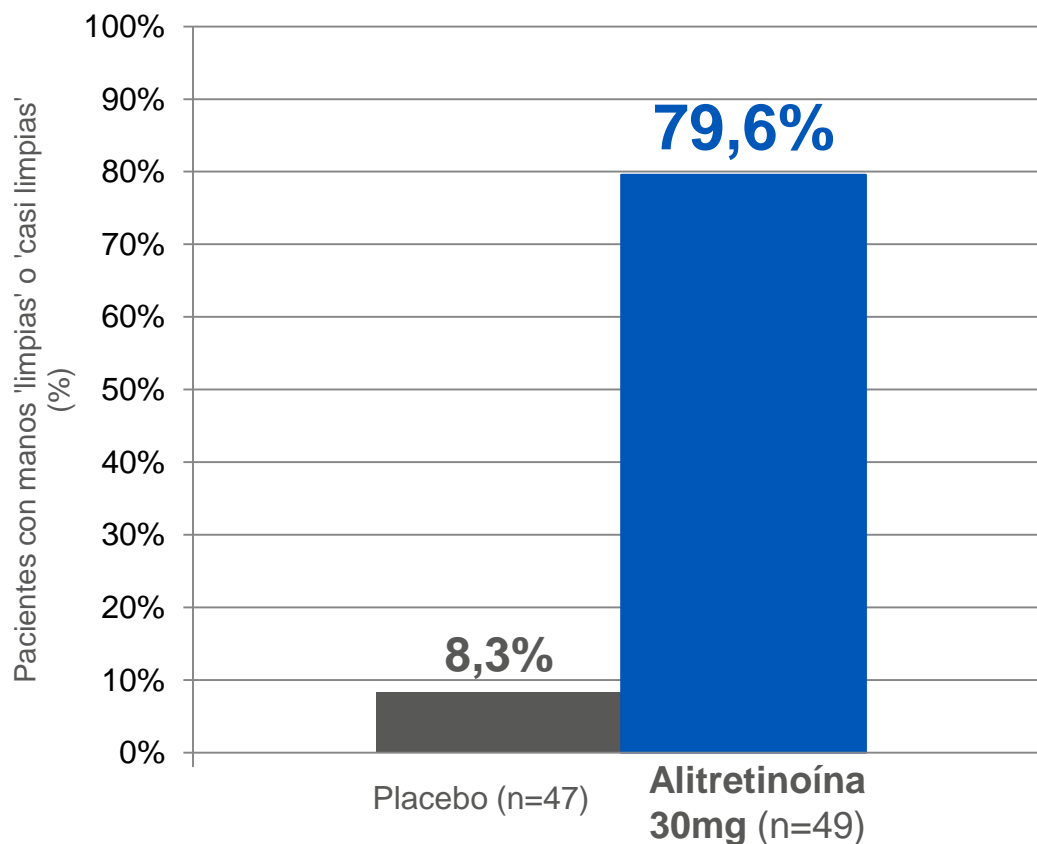
Re-T



Adaptado de Bissonette R et al., Br J Dermatol. 2010; 162: 420-426

1. Bissonette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, Br J Dermatol. 2010; 162: 420-426.

El **79,6%** de los pacientes retratados con Alitretinoína 30 mg tras una recaída, lograron unas **manos limpias o casi limpias** ($P < 0,001$ vs placebo)¹.



Adaptado de Bissonnette R et al., Br J Dermatol. 2010;162: 420-426.

1. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, Br J Dermatol. 2010;162: 420-426.

Retratamiento^{1,2}

FICHA
TÉCNICA

En caso de **recidiva**, los pacientes pueden beneficiarse de **ciclos adicionales** de tratamiento con alitretinoína.

1. Ficha técnica Tocrino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tocrino 30 mg 09/2015. GSK.

Estudio Pivotal:

HANDEL

Estudio HANDEL¹

Estudio Fase III , multicéntrico, prospectivo, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado:

- **596** pacientes entre 18-75 años.
- En **70** centros de Estados Unidos.
- Los pacientes tenían ECM grave de al menos 6 meses de duración, PGA severo y refractario a terapia previa con corticoides tópicos potentes.
- Tratamiento con Alitretinoína 30 mg o placebo una vez al día por vía oral, hasta un máximo de 24 semanas.

1. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Estudio HANDEL¹

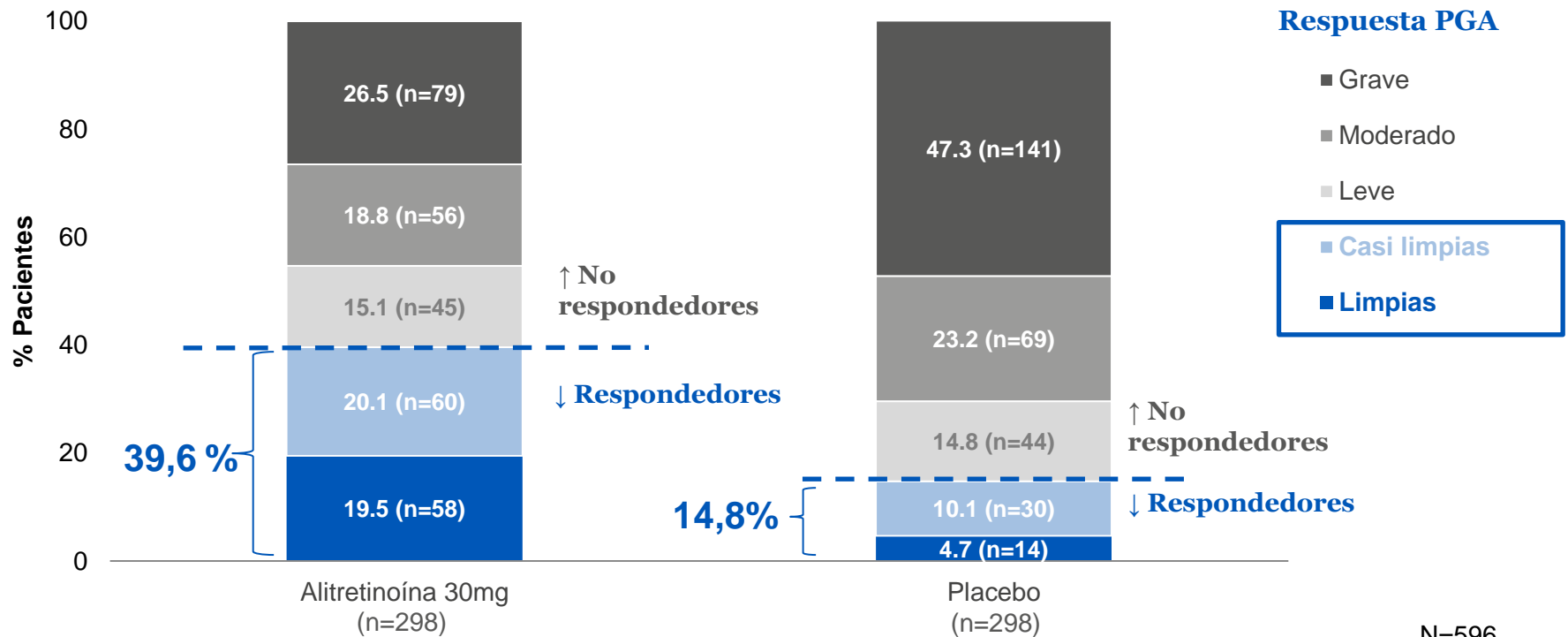
Objetivo Eficacia Primario:

Proporción de pacientes respondedores ‘**manos limpias**’ o ‘**casi limpias**’ según la Valoración Global del Médico (PGA) al final del tratamiento

1. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Eficacia: Objetivo Primario¹

El **39,6%** de los pacientes tratados con Alitretinoína consiguen una mejoría clínicamente significativa en sus manos¹



Adaptado de Fowler JF, et al. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

HANDEL=HAND Eczema research of aLitretinoin; PGA= Valoración Global del Médico (Physician's Global Assessment).

1. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Estudio HANDEL¹

Objetivos Eficacia Secundarios:

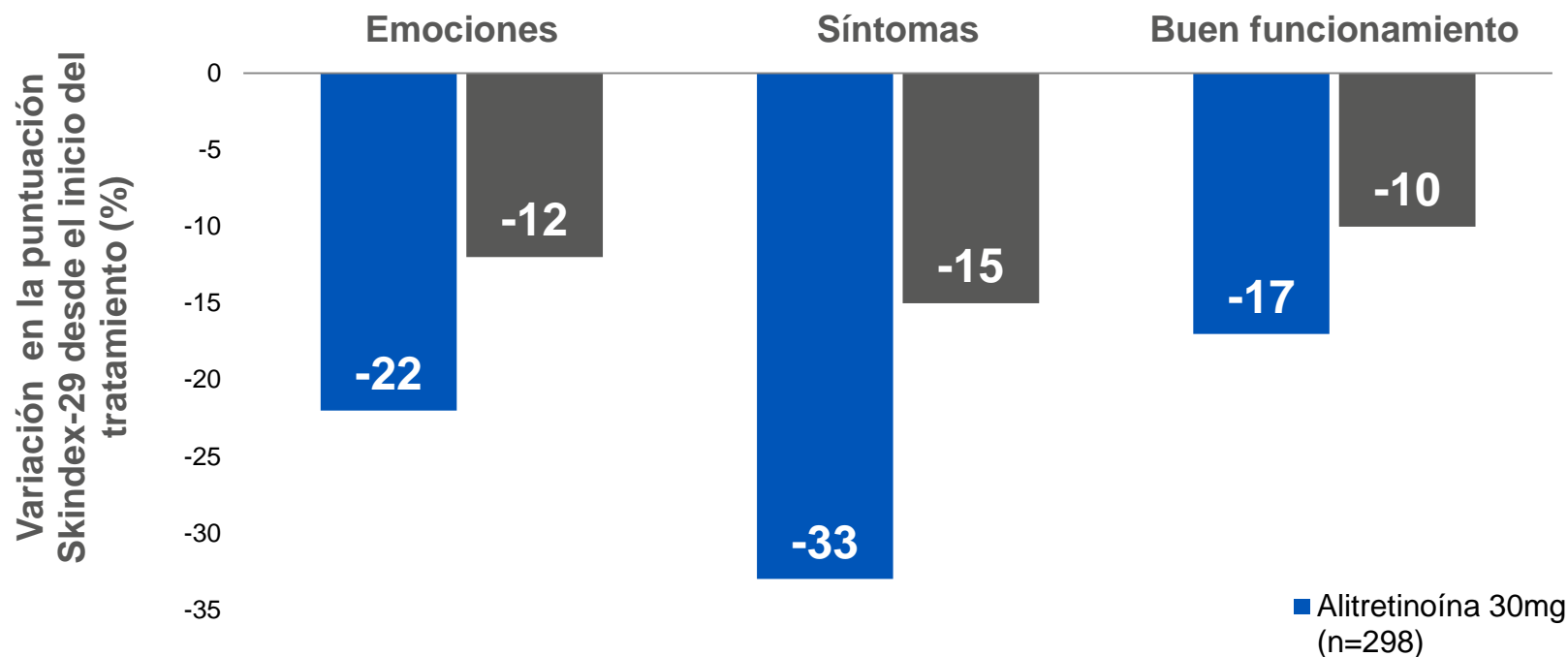
- PaGA
- Tiempo hasta la respuesta
- mTLSS
- Calidad de vida
- Otros

1. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Calidad de vida (Skindex-29)

HANDEL

Skindex-29 subscales¹



Adaptado de Fowler JF, et al. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

1. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Eficacia: Puntos clave¹

La **eficacia** fue **dependiente de la dosis** en todos los tipos de ECM.

La dosis de **30 mg** ofreció una respuesta **más rápida** y una tasa de **respuesta mayor** frente a la dosis de 10 mg^{2,3}

Mostraron una mayor respuesta los pacientes con **eczema hiperqueratósico**.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17. 2. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 3. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

Seguridad

Seguridad^{1,2}:

| | BACH | | | RE-TRATAMIENTO | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| EFFECTOS ADVERSOS | 30 mg N=409 (%) | 10 mg N=418 (%) | Placebo N=205 (%) | 30 mg N=50 (%) | 10 mg N=21 (%) | Placebo N=46 (%) |
| Cefalea | 20 | 11 | 6 | 14 | 0 | 0 |
| Colesterol elevado > 300 mg/dL | 14 | 3 | 3 | 21,1 | 11,8 | 3 |
| Triglicéridos elevados Aumento en sangre > 500 mg/dL | 8 | 4 | 2 | 13,2 | 5,9 | 3 |
| Hormonas tiroideas TSH disminuida < 0,6 µU/mL (edad ≤ 20 años) < 0,3 µU/mL (edad > 20 años) | 7 | 5 | 2 | 8 | 0 | 0 |
| Tiroxina disminuida | 1 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |

Adaptado de Ruzicka et al., 2008; 158:808-17, Bissonnette R et al., 2010; 162: 420-426.

TSH: hormona estimulante del tiroides

Factores de conversión: Tiroxina: pmol/L x 0,076 = ng/dL. TSH: mUI/L x 1 = µU/mL. Colesterol: mmol L⁻¹ / 0,02586 = mg/dL. Triglicéridos: mmol L⁻¹ / 0,01129 = mg/dL

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17. 2. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, Br J Dermatol. 2010;162: 420-426.

Seguridad¹

HANDEL

EA surgidos durante el tratamiento en > 2% de los pacientes de cada grupo

| | Alitretinoína 30 mg (n=296) | | Placebo (n=298) | |
|--|--|-------------|----------------------------|------------|
| | n | % | n | % |
| Transtornos del sistema nervioso | | | | |
| Dolor de cabeza | 87 | 29,4 | 24 | 8,1 |
| Mareos | 8 | 2,7 | 4 | 1,3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección del TRS | 20 | 6,8 | 13 | 4,4 |
| Rinofaringitis | 9 | 3,0 | 12 | 4,0 |
| Sinusitis | 8 | 2,7 | 9 | 3,0 |
| Influenza | 6 | 2,0 | 3 | 1,0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Exantema | 9 | 3,0 | 6 | 2,0 |
| Eritema | 9 | 3,0 | 1 | 0,3 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 22 | 7,4 | 4 | 1,3 |
| Vómitos | 8 | 2,7 | 1 | 0,3 |

Adaptado de Fowler JF, et al., J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

1. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Seguridad¹

HANDEL

| | Alitretinoína 30 mg (n=296) | | Placebo (n=298) | |
|---|-----------------------------------|-----|--------------------|-----|
| | n | % | n | % |
| Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo Altralgia | 6 | 2,0 | 5 | 1,7 |
| Trastornos psiquiátricos Depresión | 7 | 2,4 | 3 | 1,0 |
| Análisis Aumento de los triglicéridos en sangre | 12 | 4,1 | 2 | 0,7 |
| Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento Laceración | 6 | 2,0 | 0 | |
| Trastornos vasculares Sofocos | 17 | 5,7 | 1 | 0,3 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos | 9 | 3,0 | 4 | 1,3 |
| Trastornos del oído y laberinto Acúfeno | 13 | 4,4 | 3 | 1,0 |
| Trastornos del metabolismo y nutrición Hipertrigliceridemia | 6 | 2,0 | 1 | 0,3 |

Adaptado de Fowler JF, et al., J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

1. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Presentación para uso en actividades organizadas por GSK ESP/ART/0009/17(1) 09/2017

Puntos clave Seguridad¹⁻³:

La **cefalea** fue el efecto adverso reportado con mayor frecuencia en todos los estudios.¹⁻³

Las alteraciones en los parámetros de laboratorio más frecuentes fueron:

- El **aumento** de los niveles séricos de **colesterol** y **triglicéridos**.
- La **disminución** de la **TSH y T4¹**.

Alitretinoína fue bien tolerado y los efectos adversos fueron dosis dependientes¹ y reversibles, pudiendo mejorar con una reducción de la dosis^{4,5}.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17. 2. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, Br J Dermatol. 2010;162: 420-426 3. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204. 4. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 5. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

Resumiendo...

El desarrollo clínico consta de 3 Estudios Clínicos:

- ✓ **Estudio BACH¹:** Con 1.032 pacientes en Europa y Canadá
- ✓ **Estudio Retratamiento²:** Con 117 pacientes en Europa y Canadá
- ✓ **Estudio HANDEL³:** Con 596 pacientes en EEUU

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17 2. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, Br J Dermatol. 2010;162: 420-426 3. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Experiencia con alitretinoína

**Alitretinoína ha sido aprobado hace
más de 7 años y se estima que
aproximadamente 250.000 pacientes
han sido tratados con el fármaco¹**

1.Morris M, Schifano L, Fong R, Graff O. Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance. J Dermatolog Treat. 2016;27(1):54-8

Estudio TOCCATA

Estudio TOCCATA¹

Acta Derm Venereol 2012; 92: 251–255

*Included in the theme issue:
ACNE, RETINOIDS AND LYMPHOMAS
Acta Derm Venereol 2012; 92: 251–255*

INVESTIGATIVE REPORT

Efficacy and Tolerability of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema Under Daily Practice Conditions: Results of the TOCCATA Open Study Comprising 680 Patients

Thomas L. DIEPGEN¹, Egon PFARR² and Thomas ZIMMERMANN³

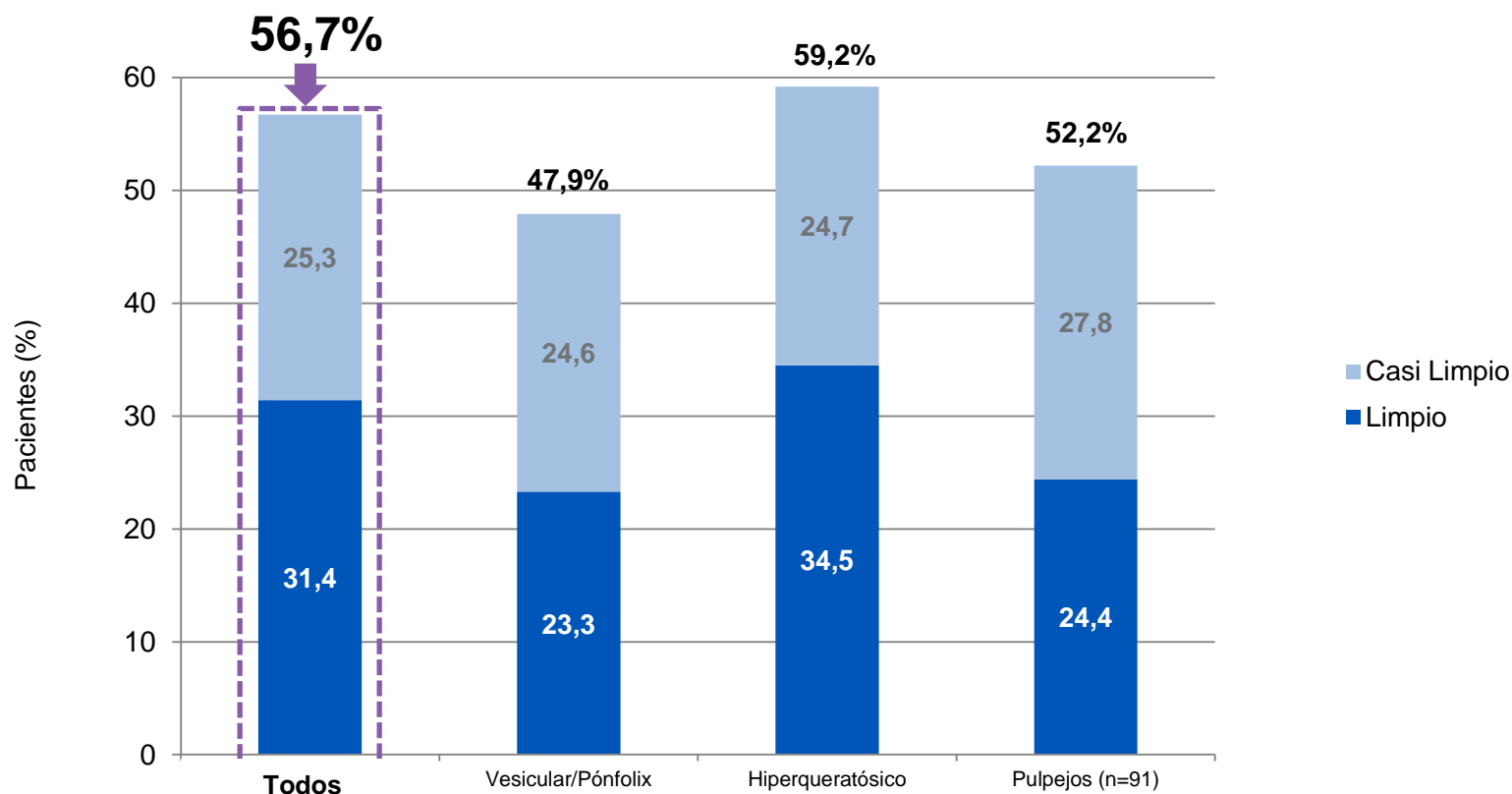
¹Department of Clinical Social Medicine, Occupational & Environmental Dermatology, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, ²AMS Advanced Medical Services GmbH Mannheim, and ³Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH, Munich, Germany

- Estudio no intervencional, **observacional** y abierto
- **680** pacientes con Eczema Crónico de Manos en Alemania
- Se prescribió y se trató a los pacientes con alitretinoína de acuerdo con Ficha Técnica
- El tiempo máximo de observación fue de 24 semanas
- Se evaluó cada 4 semanas los parámetros de efectividad y seguridad

1. Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):251-5.

Efectividad¹:

El **56,7%** de los pacientes tratados con Alitretinoína 30 mg lograron **manos limpias o casi limpias** según PGA en el plazo de 6 meses.



Adaptado de Diepgen TL, et al., Derm Venereol. 2012;92(3):251-5.

1. Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):251-5.

Estudio FUGETTA

Estudio FUGETTA¹



Journal of the German Society of Dermatology



Original Article

Submitted: 12.6.2015

Accepted: 31.8.2015

DOI: 10.1111/ddg.12870

Matthias Augustin¹,
Diamant Thaçi², Anja Kamps³

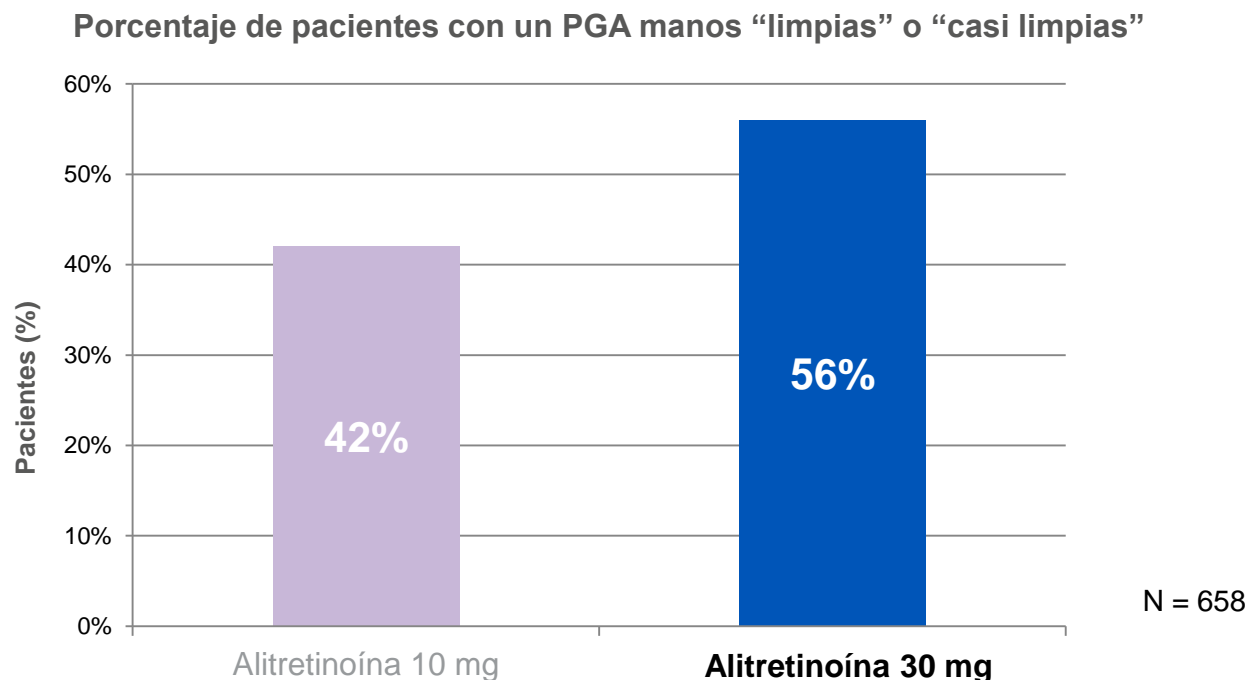
- Estudio **observacional**, multicéntrico, abierto, no-intervencional llevado a cabo en Alemania.
- **658** pacientes fueron tratados con alitretinoína una vez al día durante ≤ 24 semanas
- La efectividad se midió con el PGA y DLQI
- Se evaluaron los Efectos Adversos

1. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870.

Efectividad¹:

FUGETTA

El **56%** de los pacientes tratados con Alitretinoína 30 mg lograron **manos limpias o casi limpias** según PGA en el plazo de 6 meses.



Adaptado de M. Augustin et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270.

1. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870.

Estudio PASSION

Estudio PASSION¹



Journal of Dermatological Treatment



ISSN: 0954-6634 (Print) 1471-1753 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijdt20>

Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study

Diamant Thaçi, Matthias Augustin, Bernd Westermayer, Anja Kamps & Michael Hennig

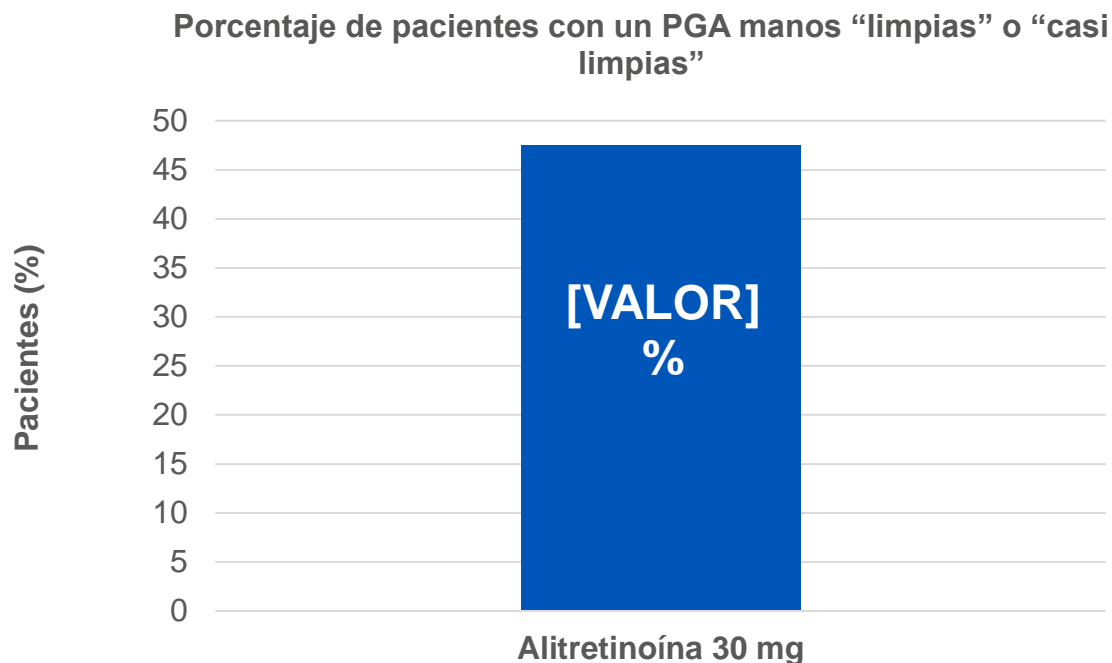
- Estudio **observacional**, multicéntrico, abierto, no-intervencional llevado a cabo en Alemania.
- **631** pacientes fueron tratados con alitretinoína una vez al día durante ≤ 24 semanas
- La efectividad se midió con el PGA, Calidad de Vida (EQ-5D), incapacidad laboral.
- 279 pacientes (44,2%) abandonaron antes de la semana 24.

1. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583. Epub 2016 Oct 3.

Estudio PASSION¹

PASSION

El **47,5%** de los pacientes tratados con Alitretinoína 30 mg lograron manos limpias o casi limpias según PGA en el plazo de 6 meses.



Adaptado de Thaçi D, et al., J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583.

Se aplicó el método estadístico Last Observation Carried Forward (**LOCF**) para manejar los valores ausentes.

1. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583. Epub 2016 Oct 3.

ORIGINAL

Respuesta al tratamiento con alitretinoína oral en ECM refractario con eczema crónico de manos refractario al tratamiento con corticoides tópicos potentes: nuestra experiencia en 15 pacientes

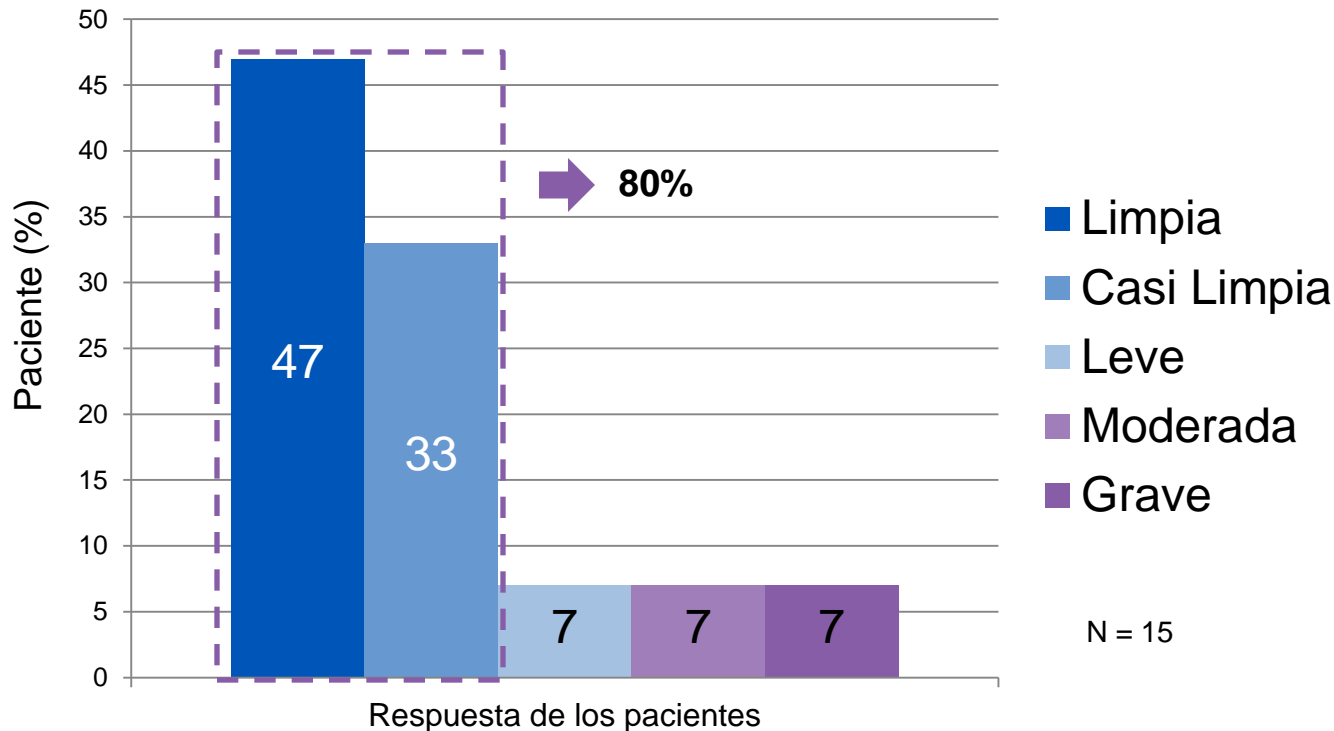
I.R. Aguayo-Leiva*, S. Urrutia y P. Jaén-Olasolo

- Estudio observacional, prospectivo y descriptivo realizado en España
- **15** pacientes con ECM refractarios al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes
- Administración de una dosis de alitretinoína oral 30 mg/día durante 3 meses, con un seguimiento posterior de 6 meses

1. Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaén-Olasolo P. Response to treatment with oral alitretinoin in patients with chronic hand eczema that is refractory to treatment with potent topical corticosteroids: experience in 15 patients. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(8):616-622.

Efectividad¹:

La mayoría de los pacientes tratados con Alitretinoína 30 mg lograron **manos limpias o casi limpias** según PGA en el plazo de 6 meses.



Adaptado de Aguayo-Leiva, et al.. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(8):616-622.

1. Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaén-Olasolo P. Response to treatment with oral alitretinoin in patients with chronic hand eczema that is refractory to treatment with potent topical corticosteroids: experience in 15 patients. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(8):616-622.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO ORIGINAL

Uso de la alitretinoína oral para el tratamiento del eczema crónico de manos grave y refractario al tratamiento en el sistema sanitario público español: descripción y análisis de la práctica clínica actual

S. Urrutia^a, G. Roustan^b, M.J. Plazas^c, S. Armengol^c, S. Paz^{d,*} y L. Lizan^d

- Estudio observacional, descriptivo, exploratorio, transversal¹
- Basado en la revisión de historias clínicas de pacientes (**N=62**)¹
- Realizado en 13 centros distribuidos en 5 CCAA de España¹

1. Urrutia S, Roustan G, Plazas MJ, Armengol S, Paz S, et al. Oral Alitretinoin in the Treatment of Severe Refractory Chronic Hand Eczema in the Spanish National Health System: Description and Analysis of Current Clinical Practice. Actas Dermosifiliogr. 2016 Mar;107(2):142-8.

Efectividad¹:

URRUTIA

De los 62 pacientes incluidos, el 83,9% (n = 52) recibió un único ciclo de tratamiento con alitretinoína, el 14,5% (n = 9) recibió 2 ciclos y solo un paciente (1,6%) recibió 3 ciclos.

Respuesta a alitretinoína en cada ciclo:

| Evaluación | Ciclo 1* n/N (%) | Ciclo 2* n/N (%) | Ciclo 3* n/N (%) |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Limpias | 8/62 (12,9%) | 1/9 (11,1%) | - |
| Casi Limpias | 2/62 (3,2%) | - | - |
| Mejoría Clínica | 31/62 (50%) | 3/9 (33,3%) | 1 (100%) |
| Buena Evolución | 8/62 (12,9%) | - | - |
| Falta de respuesta | 9/62 (14,5%) | 1/9 (11,1%) | - |
| Sin valoración descrita | 4/62 (6,45%) | 4/9 (44,4%) | - |

79%

Adaptado de Urrutia S, et al., Actas Dermosifiliogr. 2016 Mar;107(2):142-8.

*Ciclo 1: mediana duración 15,9 semanas; Ciclo 2: 8,3 semanas y Ciclo 3: 65 semanas

1. Urrutia S, Roustán G, Plazas MJ, Armengol S, Paz S, et al. Oral Alitretinoin in the Treatment of Severe Refractory Chronic Hand Eczema in the Spanish National Health System: Description and Analysis of Current Clinical Practice. Actas Dermosifiliogr. 2016 Mar;107(2):142-8.

Seguridad:

Los Efectos Adversos reportados en estudios de vida real son **coherentes** con los estudios del Desarrollo Clínico¹.

Efectos adversos reportados frecuentemente con **Toctino 30 mg** en estudios de vida real:

TOCCATA (n=680)²

- Cefalea (7,5%)
- Aumento de triglicéridos en sangre (4,9%)
- Aumento de colesterol en sangre (3,8%)

FUGETTA (n=584)³

- Cefalea (4,8%)
- Hipertrigliceridemia (1,7%)
- Aumento de triglicéridos en sangre (1,7%)
- Aumento de colesterol en sangre (1,4%)
- Náuseas (1,4%)
- Sofocos (1,2%)

PASSION (n=631)⁴

- Cefalea (6,7%)
- Aumento de triglicéridos (1,4%)
- Aumento de colesterol (1,1%)
- Eritema (1,1%)
- Náuseas (1,1%)
- Mialgia (1,1%)

La incidencia de Efectos Adversos entre estudios del Desarrollo Clínico y estudios de vida real no puede compararse directamente debido a diferencias en el reporte de Efectos Adversos.

1. Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaén-Olasolo P. Response to treatment with oral alitretinoin in patients with chronic hand eczema that is refractory to treatment with potent topical corticosteroids: experience in 15 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(8):616-622. 2. Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):251-5. 3. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870. 4. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatolog Treat.* 2016 Nov;27(6):577-583.

Reacciones Adversas más frecuentes^{1,2}

FICHA
TÉCNICA

Las reacciones adversas relativas al medicamento (RAM) que se han observado con mayor frecuencia durante el tratamiento con alitretinoína son:

| Muy frecuente ($\geq 1/10$) | |
|---------------------------------|--|
| Trastornos del sistema nervioso | cefalea |
| Exploraciones complementarias | hipertrigliceridemia, reducción de las lipoproteínas de alta densidad, hipercolesterolemia. |

Adaptado de Ficha Técnica Toctino 30 mg y 10 mg

1. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

Resumiendo...

- ❖ Alitretinoína desde que fue aprobado hace más de 7 años, ha sido utilizada aproximadamente en 250.000 pacientes¹
- ❖ Los resultados de estudios post-Autorización publicados, son coherentes, tanto en **Eficacia** como en **Seguridad**, con los resultados del Desarrollo Clínico de alitretinoína²

1. Morris M, Schifano L, Fong R, Graff O. Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance. J Dermatolog Treat. 2016;27(1):54-8; 2 Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaén-Olasolo P. Response to treatment with oral alitretinoin in patients with chronic hand eczema that is refractory to treatment with potent topical corticosteroids: experience in 15 patients. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(8):616-622.

Manejo de alitretinoína - dosis^{1,2}

- Estudios: ambas dosis consiguieron eliminar la enfermedad.

30 mg



Respuesta **más rápida** y una tasa de **respuesta mayor**.

10 mg



Se asoció a **menos reacciones adversas**.

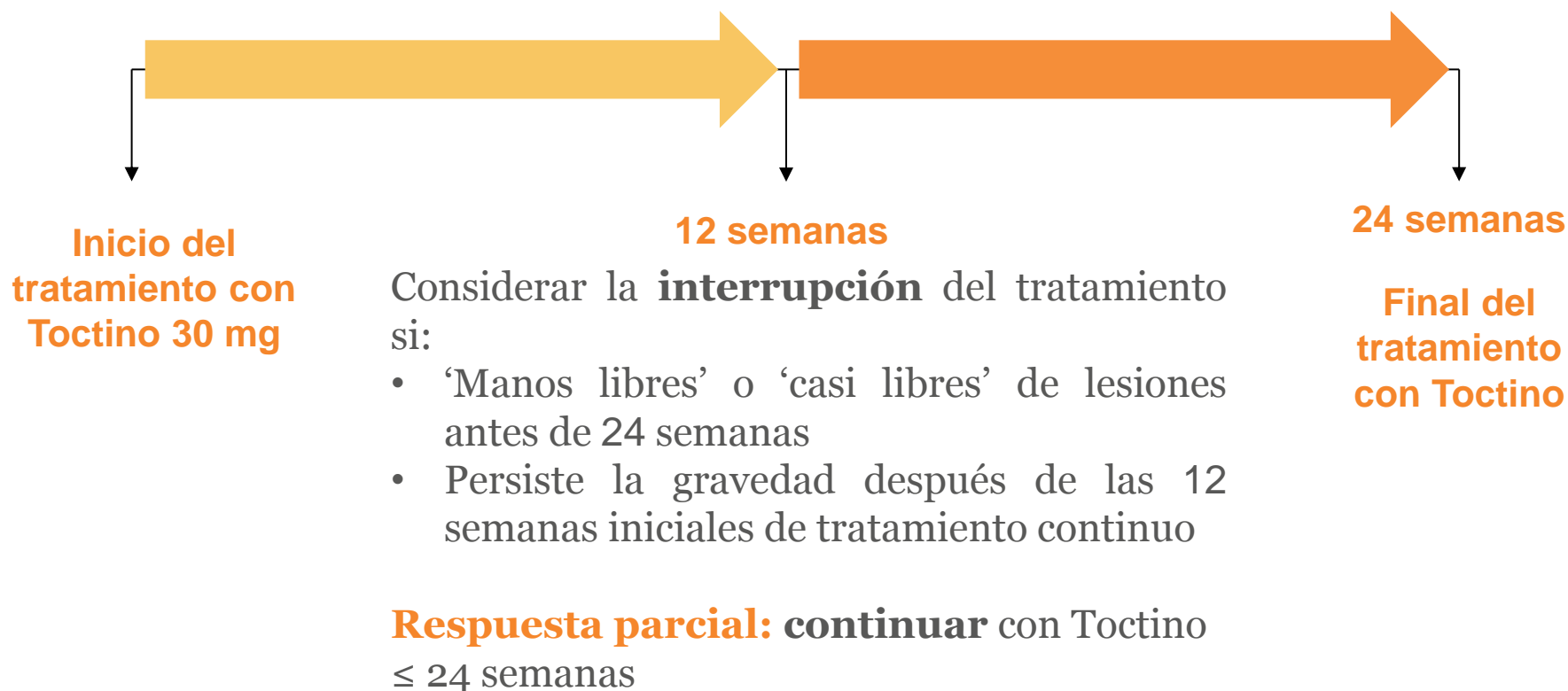
- En pacientes con reacciones adversas intolerables con la dosis de 30 mg, se puede considerar una **reducción de la dosis a 10 mg** una vez al día.
- Administrar Toctino **1 vez al día** con la comida principal.

1. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

Manejo de alitretinoína - duración^{1,2}

FICHA
TÉCNICA

- Se puede administrar un ciclo de tratamiento de **12 a 24 semanas**, dependiendo de la respuesta.



1. Ficha técnica Tactino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tactino 30 mg 09/2015. GSK.

Pacientes de alto riesgo^{1,2}

Pacientes de
alto riesgo

- Diabetes
- Obesidad
- Factores de riesgo cardiovascular
- Trastornos del metabolismo lipídico

Puede ser necesario realizar **controles más frecuentes** de los valores séricos de lípidos y/o glucosa en sangre.

1. Ficha técnica Tocrino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tocrino 30 mg 09/2015. GSK.

Contraindicaciones^{1,2}

Pacientes con:

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal grave
- Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o hipotiroidismo no controlados
- Hipervitaminosis A
- Hipersensibilidad a alitretinoína, a otros retinoides o a alguno de los excipientes (especialmente en caso de alergia al cacahuete o la soja)
- Que reciben un tratamiento concomitante con tetraciclinas

1. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

Contraindicaciones^{1,2}

- El **embarazo** está **totalmente contraindicado** cuando se está en tratamiento con Toctino
- **Mujeres en edad fértil**, a no ser que se cumplan **todas las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo**.
- Este medicamento contiene aceite de soja y sorbitol. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja o si presenta intolerancia hereditaria a la fructosa.
- Durante la **lactancia materna**.

1. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

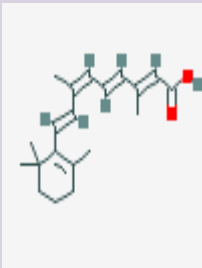
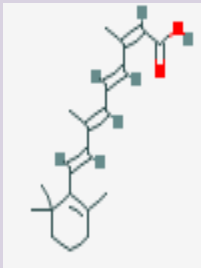
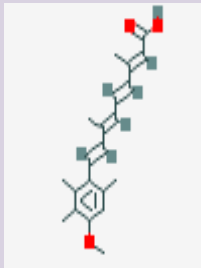
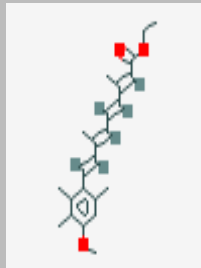
Programa de Prevención del Embarazo

Alitretinoína es teratogénico^{1,2}

La prevención del embarazo es obligatoria para todos los fármacos teratogénicos

- El embarazo está absolutamente contraindicado cuando se está en tratamiento con alitretinoína
- Alitretinoína está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones **del Programa de Prevención de Embarazo**

Retinoides: vida media y teratogenicidad

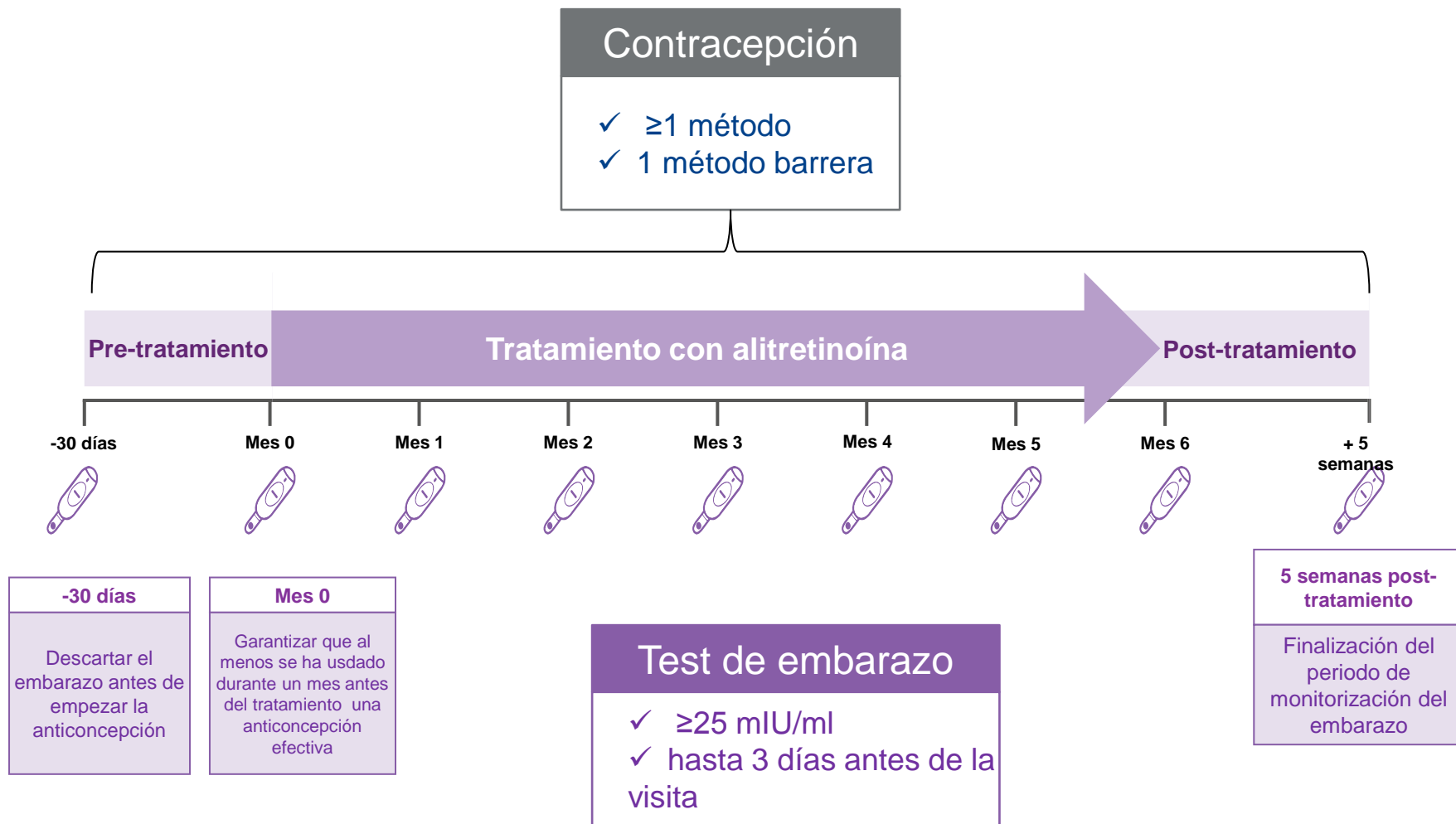
| Retinoides | Alitretinoína ^{1,2} | Isotretinoína ³ | Acitretina ⁴ | Etretinato ⁴ |
|---------------------------------|---|--|---|---|
| Estructura |  |  |  |  |
| Vida Media | 2–10 h | 19 h | 50 h | 120 días |
| Anticoncepción post-tratamiento | 1 mes | 1 mes | 3 años | — |

1. Ficha técnica Tocrino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tocrino 30 mg 09/2015. GSK; 3. Ficha técnica Isdin (isotretinoína) cápsulas blandas 20 mg. Octubre 2016. Isdin. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do> (último acceso agosto 2017) 4. Ficha técnica Neotigason (acitretina, etretinato) cápsulas duras 25mg. Noviembre 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do> (último acceso agosto 2017).

Imágenes: 1. Alitretinoin - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=449171, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/449171> (último acceso julio 2017) 2. Isotretinoin - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5282379, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379> (último acceso julio 2017) 3. Acitretin - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5284513, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284513> (último acceso julio 2017) 4. Etretinate - National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5282375, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282375> (último acceso julio 2017).

Aplicación práctica del programa

Resumen del Programa de Prevención del Embarazo de alitretinoína^{1,2}



= Test de embarazo bajo supervisión médica*

*. Recomendado que se realice en el día 1-3 del ciclo menstrual(si el ciclo es irregular, el test se debe realizar aproximadamente en la 3ª semana después de la última relación sexual sin protección)

Programa de Prevención del Embarazo (PPP)

Toctino (alitretinoína)

GUÍA PARA EL PACIENTE

Información importante
de seguridad para la paciente
a tratamiento con Toctino (alitretinoína)

PARA LA
PACIENTE

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Julio 2016

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Toctino (alitretinoína)

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO

Información
sobre la anticoncepción

PARA LA
PACIENTE

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Julio 2016

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Toctino (alitretinoína)

Programa de
Prevención del
Embarazo de Toctino

FORMULARIO
DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO para la paciente

Formulario que deberá ser rellenado y firmado por la paciente (padre/madre o tutor)

No firme este Formulario de Consentimiento y no tome Toctino si hay algún aspecto
de la información que ha recibido sobre la utilización de Toctino que no ha entendido
totalmente.

Mi médico me ha explicado personalmente en qué consiste el tratamiento con
Toctino. Me ha aclarado y hemos tratado específicamente, entre otros, los siguientes
puntos informativos:

1. Entiendo que Toctino puede causar graves defectos en el cuerpo y en los órganos
de mi bebé si lo tomo estando embarazada.
2. Entiendo que no debo tomar Toctino si:
 - Estoy embarazada o
 - Puedo quedarme embarazada
3. Entiendo que debo utilizar al menos 1 método anticonceptivo eficaz y que es
preferible que use 2 (incluyendo un método barrera):
 - Durante, al menos, 1 mes antes de comenzar el tratamiento
 - Durante todo el tiempo que dure el tratamiento y,
 - Durante al menos todo el mes siguiente, una vez finalizado el tratamiento.
4. Soy totalmente consciente de los riesgos que supondría un posible fracaso del
método anticonceptivo, tal y como me lo ha explicado el médico.
5. Estoy de acuerdo en informar a mi médico sobre cualquier tipo de medicamentos o
productos a base de hierbas, que desee tomar durante el tratamiento con Toctino,
porque los métodos anticonceptivos hormonales (como por ejemplo, la píldora),
pueden dejar de funcionar si tomo determinadas medicinas o productos a base de
hierbas, como por ejemplo la hierba de San Juan.
6. Entiendo que no deberé comenzar a tomar Toctino hasta que no esté segura de
que no estoy embarazada y que haya obtenido un resultado negativo en la prueba
de embarazo.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Julio 2016

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

PARA LA
PACIENTE

Programa de Prevención del Embarazo (PPP)

Toctino (alitretinoína)

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO

Información de seguridad
sobre Toctino (alitretinoína)
para profesionales sanitarios

PARA EL
PROFESIONAL
SANITARIO

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Julio 2016

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Toctino (alitretinoína)

Documentación
de las pruebas
de embarazo

TARJETA DE SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE en tratamiento con Toctino (alitretinoína)

Las pruebas de embarazo se realizarán bajo supervisión médica y deberán tener una sensibilidad mínima de 25 mIU/ml. Por favor, anote la fecha de la prueba y el resultado obtenido en la siguiente tabla:

| Pruebas | Fecha de la última menstruación | Fecha de la prueba de embarazo | Resultado de la prueba de embarazo | Firma |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------|
| Pruebas antes del tratamiento | | | | |
| Pruebas durante el tratamiento | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Prueba final tras el tratamiento | | | | |

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Julio 2016

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

PARA EL
PROFESIONAL
SANITARIO

El plan de **Prevención del Embarazo (PPP)** se encuentra en la página web de la AEMPS , en **CIMA**¹



Start > Human medicines

> AEMPS Medicines Online Information Center - CIMA

Search result. Criterios: TOCTINO

Search criterias

Administrative Data for Medicine Information. For accessing different presentations details, click on the medicine's name.

2 rows, displaying all.

| Medicinal Product | Active substances | Marketing Auth. Owner | Medicinal Product Status | Prescription Conditions | Marketing state | Medicinal Product Information |
|--|-------------------|-----------------------|--------------------------|---|-----------------|-------------------------------|
| TOCTINO 10 mg CAPSULAS BLANDAS - N.R.: 70843 | ALITRETINOINA | Stiefel Farma, S.A. | Authorized | Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Especial Control Médico | On the market | |
| TOCTINO 30 mg CAPSULAS BLANDAS - N.R.: 70844 | ALITRETINOINA | Stiefel Farma, S.A. | Authorized | Medicamento Sujeto A Prescripción Médica. Especial Control Médico | On the market | |

2 rows, displaying all.

Export to: [CSV](#) [Excel](#) [XML](#)

Disponible también a través del Centro de Información y los delegados de GSK

1. aemps.gob.es[Internet].[último acceso julio 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

Programa de Prevención del Embarazo^{1,2}

- Alitretinoína es un **potente teratogénico**
- Las mujeres **en edad fértil deben ser informadas** sobre los riesgos y precauciones necesarias, incluyendo el uso de una **efectiva contracepción** antes, durante y 4 semanas después de finalizar el tratamiento
- El **test de embarazo** es requerido antes, durante y 5 semanas después de finalizar el tratamiento

ECM= Eczema Crónico de Manos.

1. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

Carga de la enfermedad:

- Psicosocial
- Impacto Económico y Laboral

Impacto Psicosocial

El impacto real del ECM puede ser invisible



Impacto no visible del ECM

- Dolor¹
- Vergüenza²
- Impacto negativo en:
 - Confianza/autoestima¹
 - Interacciones sociales^{1,2}
 - Relaciones^{2,3}
 - Trabajo¹
 - Estado de ánimo¹



Impacto visible del ECM

Daño en la piel de las manos^{1,4,5}

- El EC se caracteriza por piel escamosa gruesa y fisuras dolorosas
- Puede también presentarse con vesículas, excoriaciones, eritema y edema
- Varía desde leve a gravemente incapacitante con picor y erupciones con ampollas

ECM= Eczema Crónico de Manos

1. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, et al. Management of chronic hand eczema. Contact Dermatitis. 2007 Oct;57(4):203-10; 2. Mollerup A1, Johansen JD, Thing LF. Knowledge, attitudes and behaviour in everyday life with chronic hand eczema: a qualitative study. Br J Dermatol. 2013 Nov;169(5):1056-65; 3. Ergün M, Türel Ermercan A, Oztürkcan S, Temeltaş G, Deveci A, Dinç G. Sexual dysfunction in patients with chronic hand eczema in the Turkish population. J Sex Med. 2007 Nov;4(6):1684-90. 4. Diepgen TL1, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, ET AL. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version. J Dtsch Dermatol Ges. 2015 Jan;13(1):77-85. 5. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

¿Cómo afecta el Eczema Crónico de Manos (ECM) a las personas que lo sufren?

- Impacto en la **CALIDAD DE VIDA** similar a psoriasis o asma¹
- Afecta a diferentes aspectos de la vida del paciente²
- Las enfermedades de la piel representan la **cuarta causa de carga** de enfermedad no fatal³

1. Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. Br J Dermatol. 2009 Aug;161(2):397-403 ; 2. Cortesi PA, Scalone L, Belisari A, Bonamonte D, Cannavò SP, Cristaudo A, et al. Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. Contact Dermatitis. 2014 Mar;70(3):158-68. 3. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1527-34.

Impacto Laboral y Económico

Impacto Laboral del ECM¹

La incidencia del eczema de manos relacionado con el trabajo es de **0,7-1,5 casos** por 1,000 trabajadores por año¹

El ratio es mayor en trabajos como **peluquería, catering, limpieza y cuidados de la salud**¹⁻³

El **12%** de los pacientes con eczema de manos se **ausenta** del trabajo **>5 semanas consecutivas**⁴

El **8%** de los pacientes tiene que **cambiar de trabajo** a consecuencia del eczema de manos²

1. Diepgen TL. Occupational skin-disease data in Europe. Int Arch Occup Environ Health. 2003 Jun;76(5):331-8; 2. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. Contact Dermatitis. 2010 Feb;62(2):75-87; 3. Coenraads PJ. Hand eczema. N Engl J Med 2012;367:1829-37; 4. Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, et al. Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. Br J Dermatol. 2009 Feb;160(2):353-8.

Un estudio danés mostró que el Eczema de Manos de origen profesional produce que¹:

- ❖ Un **19,9%** de los pacientes ($n_{Total}=579$) tengan una **baja laboral de más de 5 semanas** al año^{1,2}
- ❖ Un 23% de los pacientes ($n_{Total}=612$) pierdan su empleo en el curso de un año¹

($n_{TotalEstudio}=758$) Cvetkovski R S, Rothman K J, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen J D, Agner T. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol* 2005; 152: 93–98.

1. Diepgen TL, Scheidt R, Weisshaar E, John SM, Hieke K. Cost of illness from occupational hand eczema in Germany. *Dermatitis*. 2013 Aug;69(2):99-106. doi: 10.1111/cod.12038.2.
Cvetkovski R S, Rothman K J, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen J D, Agner T. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol* 2005; 152: 93–98

Impacto Laboral - Estudio PASSION¹

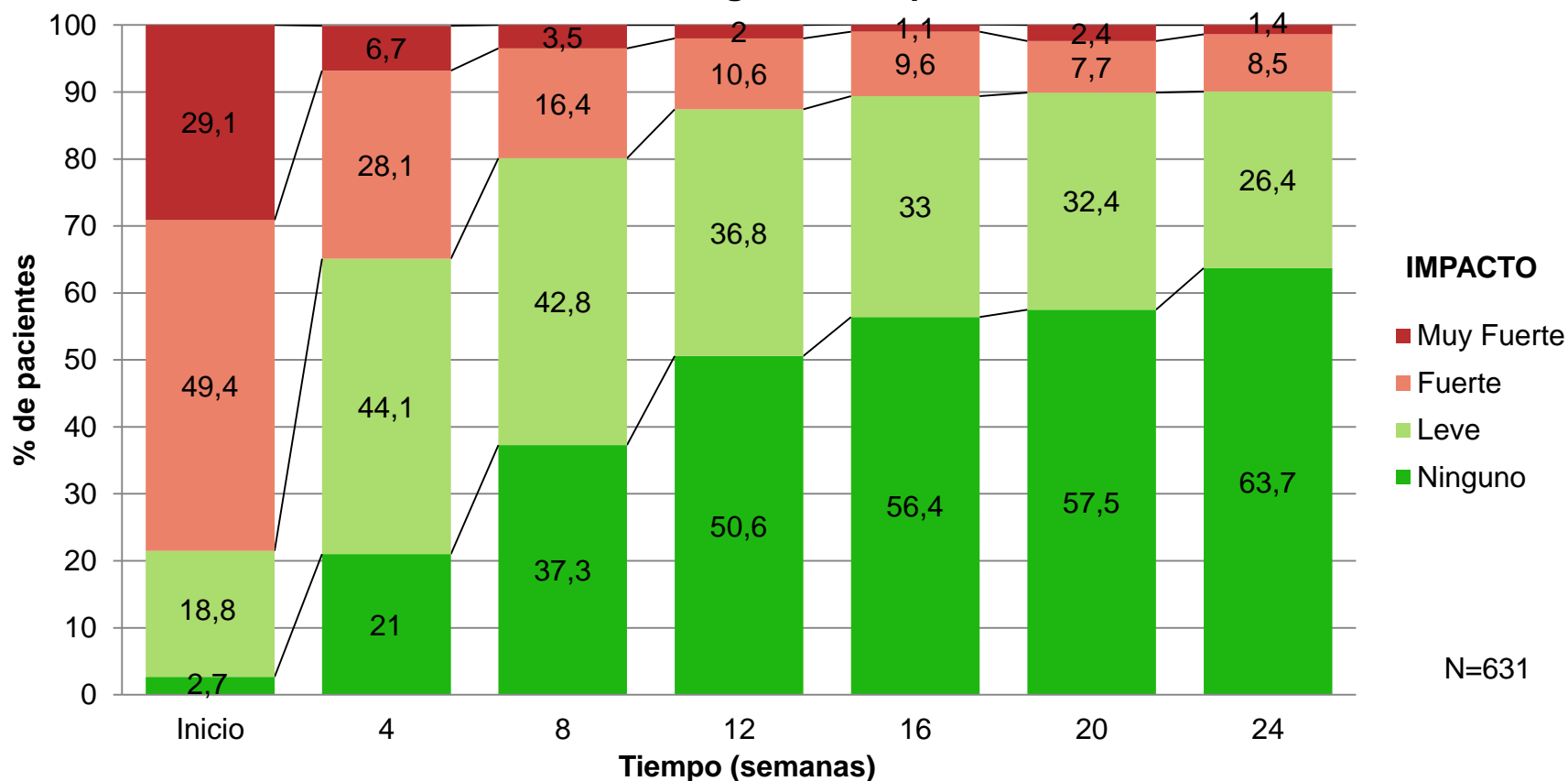
Objetivos primarios:

- Severidad de la enfermedad (medida con PGA y PaGA)
- Calidad de vida: cuestionario EQ-5D
- **Impacto laboral** medido por:
 1. Impacto del deterioro laboral (impacto de la enfermedad) en el trabajo (muy fuerte, fuerte, leve o ninguno)
 2. Incapacidad de trabajar y duración

1. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583.

Alitretinoína tiene un **impacto positivo** en la **Productividad Laboral** de los pacientes con ECM grave¹

Evaluación del deterioro laboral (impacto de la enfermedad) en el trabajo a lo largo del tiempo



Inicio (n= 484), semana 4 (n=519), semana 8 (n=488), semana 12 (n=443), semana 16 (n=376), semana 20 (n=339), semana 24 (n=295).

Adaptado de Thaçi D, et al., J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583.

1. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583.

Presentación para uso en actividades organizadas por GSK ESP/ART/0009/17(1) 09/2017

Alitretinoína tiene un **impacto positivo** en la **Productividad Laboral de los pacientes con ECM grave**¹

- Antes de incorporarse al estudio, los pacientes habían declarado **27,3 días** (DE*: 35,01) **de baja laboral** debido a ECM en los últimos 12 meses.
- Evolución del porcentaje de pacientes con **incapacidad laboral** a lo largo del estudio, debido a ECM :

| PACIENTES CON INCAPACIDAD LABORAL | |
|-----------------------------------|-------------|
| Inicio | Final |
| 12,4% | 2,2% |

*DE: Desviación Estándar

1. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583.



ORIGINALES

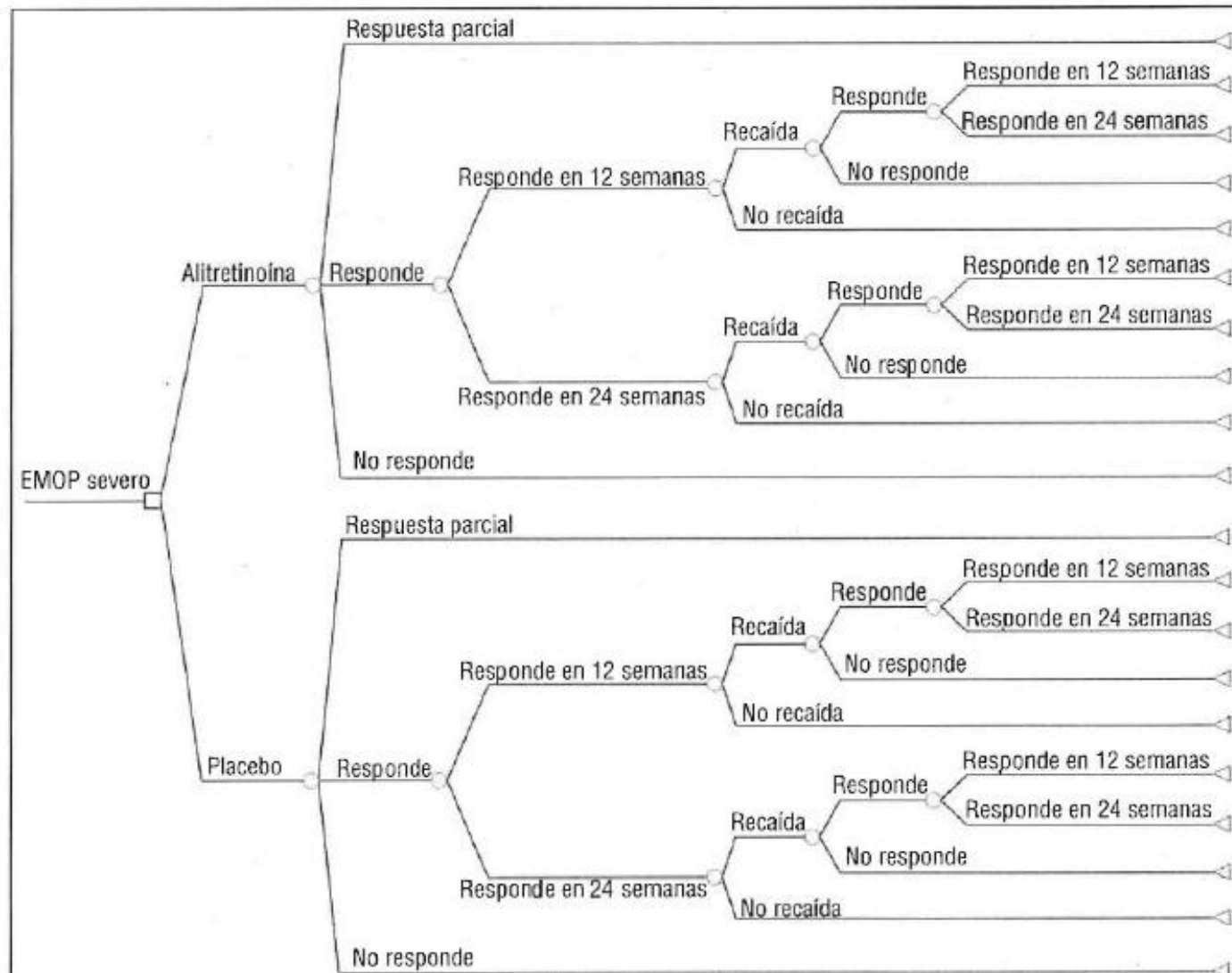
IMPACTO DE LA INTRODUCCIÓN DE ALITRETINOÍNA ORAL EN LOS COSTES DEL ECZEMA DE LAS MANOS SEVERO DE ORIGEN PROFESIONAL DESDE LA PERSPECTIVA DE LAS MUTUAS DE ACCIDENTES DE TRABAJO Y ENFERMEDADES PROFESIONALES EN ESPAÑA

José Manuel Mascaró¹, Ignacio Querol-Nasarre², Leandro Lindner³, Mercedes Prior³, Jaime Oliver⁴, Ralf Halbach⁴

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona. ²Servicio de Dermatología, MAZ de Zaragoza. ³IMS Health. ⁴Basilea Pharmaceuticals Iberia, S. L.

1. Mascaró JM, Querol-Nasarre I, Lindner L, Prior M, Oliver J, Halbach R. Impacto de la introducción de alitretinoína oral en los costes del eczema de las manos severo de origen profesional desde la perspectiva de las mutuas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales en España. Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. 2010;5(1):9-18.

Modelización secuencia de tratamiento (árbol de decisión)¹

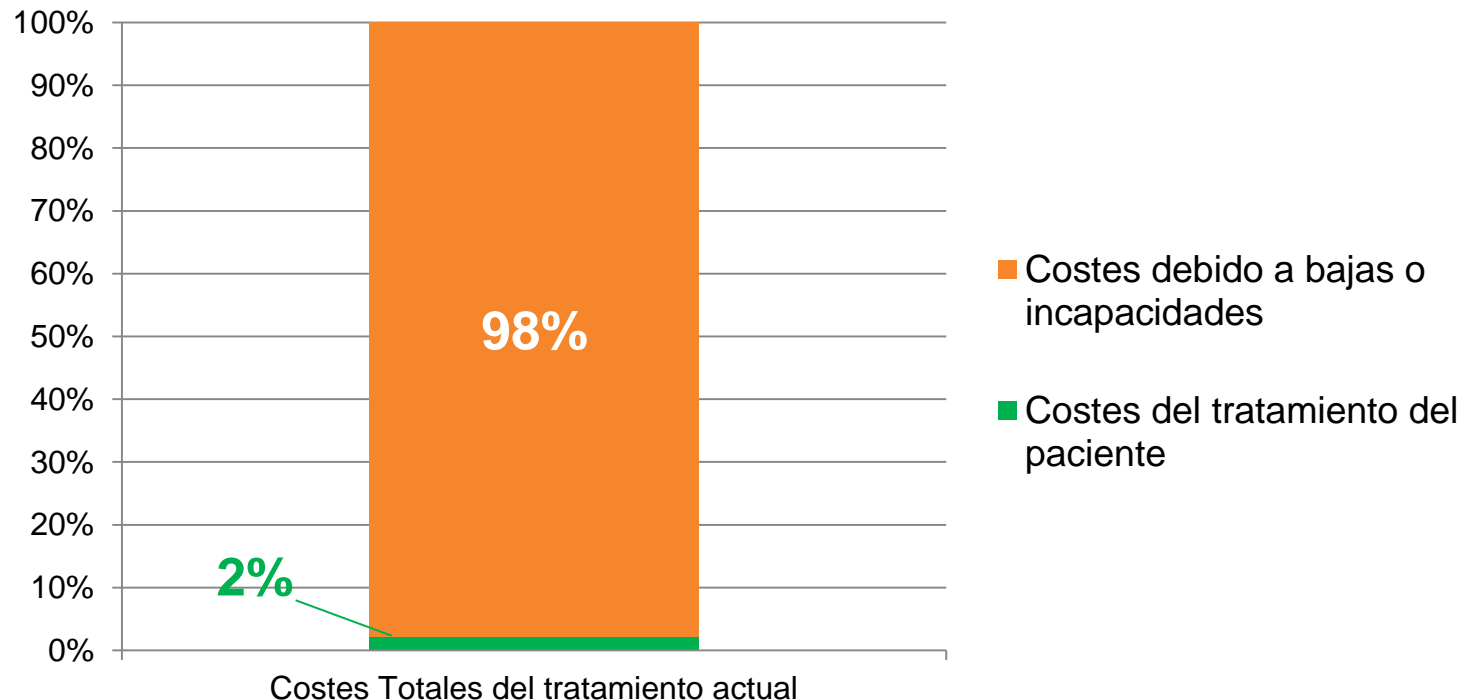


1. Mascaró JM, Querol-Nasarre I, Lindner L, Prior M, Oliver J, Halbach R. Impacto de la introducción de alitretinoína oral en los costes del eczema de las manos severo de origen profesional desde la perspectiva de las mutuas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales en España. Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. 2010;5(1):9-18.

Distribución de los costes totales en el escenario del tratamiento actual

“La incapacidad laboral es el principal elemento en los costes de pacientes con eczema de manos de origen profesional (EMOP) desde la perspectiva de las mutuas en España”

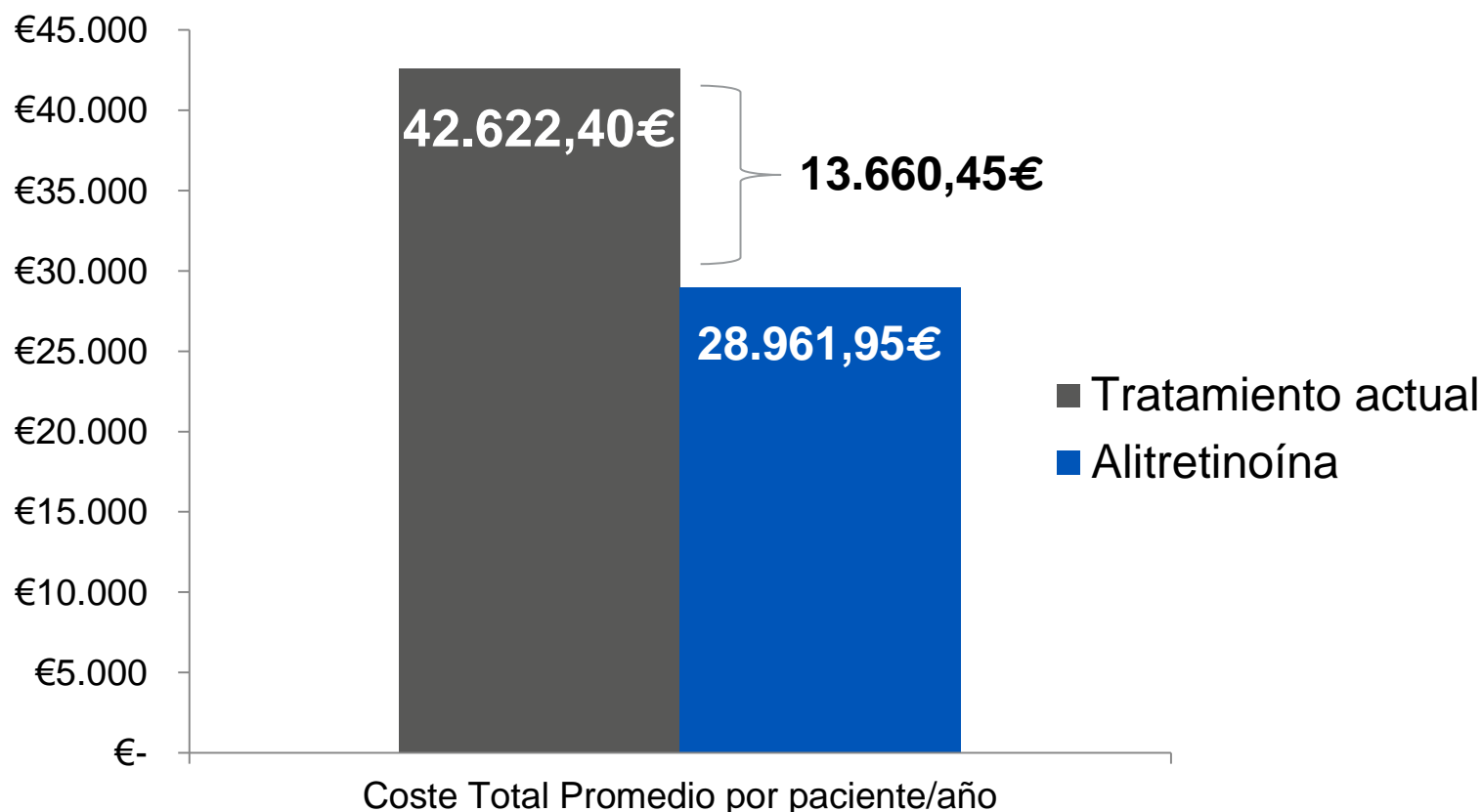
Costes Totales del tratamiento actual



Adaptado de Mascaró JM, et al., Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. 2010;5(1):9-18.

1. Mascaró JM, Querol-Nasarre I, Lindner L, Prior M, Oliver J, Halbach R. Impacto de la introducción de alitretinoína oral en los costes del eczema de las manos severo de origen profesional desde la perspectiva de las mutuas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales en España. Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. 2010;5(1):9-18.

“El tratamiento con **alitretinoína** oral podría **evitar** costes anuales de **13.660,45 €** por paciente frente al tratamiento convencional”¹



Adaptado de Mascaró JM, et al. Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. 2010;5(1):9-18.

1. Mascaró JM, Querol-Nasarre I, Lindner L, Prior M, Oliver J, Halbach R. Impacto de la introducción de alitretinoína oral en los costes del eczema de las manos severo de origen profesional desde la perspectiva de las mutuas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales en España. Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. 2010;5(1):9-18.

Precio: aportación del paciente y exenciones

Aportación del paciente con ECM grave*¹

1

| PACIENTE ACTIVO Y BENEFICIARIOS | APORTACIÓN DEL USUARIO SEGÚN SU NIVEL DE RENTA | 1 ENVASE DE TOCTINO® |
|--|--|----------------------|
| Usuarios con renta < 18.000 €/año | 40% | 193,40 € |
| Usuarios con renta entre 18.000 €/año y 100.000 €/año | 50% | 241,76 € |
| Usuarios con renta ≥ 100.000 €/año | 60% | 290,11 € |
| Mutualistas y clases pasivas de MUFACE, ISFAS y MUGEJU | 30 % | 145,05 € |

2

| PACIENTE PASIVO Y BENEFICIARIOS | APORTACIÓN | LÍMITE MÁXIMO (€/mes)** |
|---|------------|-------------------------|
| Pensionistas con renta < 18.000 €/año | 10% | 8,23 € |
| Pensionistas con renta entre 18.000 €/año y 100.000 €/año | 10% | 18,52 € |
| Pensionistas con renta ≥100.000 €/año | 60% | 61,75 € |

*que no responde a corticoides tópicos potentes.

**Límite mensual por todos los fármacos del SNS.

Estas cantidades se actualizan anualmente según IPC.

1. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE Núm 177.

Pacientes exentos de aportación¹

- Personas que perciben renta de **integración social**
- Personas perceptoras de **pensiones no contributivas**
- Afectados del **síndrome tóxico**
- Personas con **discapacidad** \geq al 33%
- Parados que han **perdido el subsidio de desempleo***
- Personas con tratamientos derivados de **accidente de trabajo y enfermedad profesional**

*en tanto subsista su situación

1 Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE Núm 177.

Aportación del paciente con ECM grave*¹

Personas con tratamientos por accidente de trabajo, enfermedad profesional y ENFERMEDAD DE ORIGEN LABORAL

Aportación

0%



- **Enfermedad de origen laboral** → producida a consecuencia de las condiciones de trabajo, donde el paciente está en contacto con una sustancia o elemento que origina o agrava el ECM grave*
- Los **tratamientos** necesarios para abordar la enfermedad de origen laboral son sufragados enteramente (**100%**) por la Mutua Laboral.

| PACIENTE | ECM GRAVE* | ECM GRAVE* DE ORIGEN LABORAL |
|---------------------------------------|---------------------------------|--|
| Trabajadores activos por cuenta ajena | Aportación como paciente activo | Exento de aportación |
| Autónomos | Aportación como paciente activo | Exento de aportación (si tienen cubiertas las contingencias profesionales) |

*que no responde a corticoides tópicos potentes.

1. Real Decreto Legislativo 8/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social. BOE Núm. 261, de 31 de octubre de 2015 y corrección de errores en BOE Núm. 36, de 11 de febrero de 2016.

Gracias por su atención

Fichas técnicas de Tostino 10 mg y 30 mg disponibles a petición.



Las marcas son propiedad del, o están licenciadas al, grupo de compañías GSK.

Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia de GSK, telf.: 902 202 700/ 900 202 700, fax: 91 8075940, email: unidad.farmacovigilancia@gsk.com

Back Up

Información demográfica

Información demográfica

En todos los estudios, los datos demográficos de los pacientes tratados con Toctino eran similares.

Desarrollo clínico*

Edad (media): 47–48 años^{1,2}

55% hombres^{1,2}

Mediana (rango) de duración de la enfermedad:
• 4 (2–12) años¹

Estudios de vida real^{3–5}

Edad (media): 49–50 años

47–56% hombres

Mediana (DE) de duración de la enfermedad:
• 7 (8) años³
• 3[†] años⁴
• 10 (14) años⁵

*Brazo de tratamiento con Toctino 30mg. [†]No se proporciona DE
DE, Desviación Estándar

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17. 2. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204. 3. Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):251-5. 4. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870. 5. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583.

Información demográfica

En los estudios de vida real, la proporción de pacientes con PGA grave al inicio del tratamiento era menor que en los estudios de Desarrollo Clínico¹.

Desarrollo Clínico^{2,3}

Severidad del ECM al inicio del tratamiento según el PGA

- Leve: 0,0%
- Moderado: 0,0–0,2%
- Grave: 99,0–100%

Estudios de vida real^{4–6}

Severidad del ECM al inicio del tratamiento según el PGA

- Leve: 0,0–3,0%
- Moderado: 14,0–35,0%
- Grave: 62,0–85,0%

1. Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaén-Olasolo P. Response to treatment with oral alitretinoin in patients with chronic hand eczema that is refractory to treatment with potent topical corticosteroids: experience in 15 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(8):616-622. 2. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008;158:808-17. 3. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1198–1204. 4. Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):251-5. 5. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870. 6. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatolog Treat.* 2016 Nov;27(6):577-583.

Cefalea

Estudios de Fase III: datos de cefalea

La cefalea es un efecto adverso típico de la familia de los retinoides^{1,2,3}

La cefalea fue el Efecto Adverso más reportado en los estudios de Fase III con alitretinoína 30 mg (20-29%)^{4,5}

| ESTUDIO | Alitretinoína 30mg n (%) | Alitretinoína 10mg n (%) | Placebo n (%) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| BACH⁴ n=303 Alitretinoína 30mg, n=319 alitretinoína 10mg, n=137 placebo (pacientes que han completado el tratamiento) | 81 (20) | 45 (11) | 13 (6) |
| HANDEL⁵ n=296 Alitretinoína, n=298 placebo | 87 (29,4) | — | 24 (8,1) |

1. Ficha técnica Tocrino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tocrino 30 mg 09/2015. GSK; 3. Ficha técnica Isdiben (isotretinoína) cápsulas blandas 20 mg. Octubre 2016. Isdin. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do> (último acceso agosto 2017). 4. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17. 5. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Estudios de vida real: datos de cefalea

La cefalea es un efecto adverso típico de la familia de los retinoides^{1,2,3}

La incidencia de cefalea fue considerablemente menor en estudios de vida real comparado con los estudios de fase III con alitretinoína 30 mg (4,8-7,5%)⁴⁻⁶

| ESTUDIO | Alitretinoína 30mg n (%) | Alitretinoína 10mg n (%) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| TOCCATA⁴ n=680 Alitretinoína | 51 (7,5) | — |
| FUGETTA⁵ n=584 Alitretinoína 30mg, n=78 alitretinoin 10mg | 28 (4,8) | 3 (3,8) |
| PASSION⁶ n=631 | 42 (6,7) | |

1. Ficha técnica Tactino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tactino 30 mg 09/2015. GSK; 3. Ficha técnica Isdin (isotretinoína) cápsulas blandas 20 mg. Octubre 2016. Isdin. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do> (último acceso agosto 2017). 4. Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):251-5. 5. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870. 6. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583.

Estudios abiertos: datos de cefalea¹

La mayoría de cefaleas ocurren durante los primeros 3-10 días de tratamiento con alitretinoína y son manejables

- En un estudio abierto de Fase IV (N=249), se manejó la cefalea reduciendo o interrumpiendo la dosis
- El 63% de los episodios de cefalea tenían lugar en los primeros 10 días
- El 52% de ellos en los primeros 3 días. De los 29 episodios de cefalea reportados, la mayoría fueron tratados con analgésicos.
- Todos los episodios se resolvieron sin problemas.

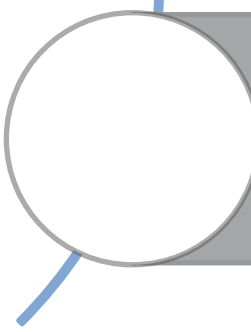
| Cefalea n (%) | Cefalea reportado en los primeros 3 días de tratamiento n (%) | Reducción de dosis debido a cefalea n (%) | Interrupción de dosis debido a cefalea n (%) |
|------------------|--|---|---|
| 46 (18,5) | 28 (51,9) | 16 (6,4) | 39 (15,7) |

1. Dirschka T, Reich K, Bissonnette R, Maares J, Brown T, Diepgen TL. An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. Clin Exp Dermatol. 2011 Mar;36(2):149-54.

Puntos Clave



La frecuencia de la cefalea en los estudios de Fase III con alitretinoína estaba en un rango del 20–29%^{1,2}



La incidencia de la cefalea en los estudios de vida real (4,8 –7,5%), es considerablemente más baja que la recogida en los estudios de Fase III^{3–5}

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008;158:808-17. 2. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1198–1204. 3. Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):251-5. 4. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870. 5. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatolog Treat*. 2016 Nov;27(6):577-583.

Hipertensión Intracraneal Benigna

Hipertensión Intracraneal Benigna

- El tratamiento con retinoides sistémicos, incluyendo alitretinoína, se ha asociado raramente con hipertensión intracraneal benigna (HIB)^{1,2}
- Se han reportado 8 casos de HIB en los 250.000 pacientes tratados con alitretinoína desde su lanzamiento en 2008³
- No se recogieron casos de HIB durante los estudios de fase III BACH y HANDEL^{4,5}

Síntomas:^{1,2,3,6}

- cefalea
- Náuseas
- Vómitos
- Trastornos visuales
- Papiledema
- Somnolencia



Si hay sospecha de HIB, el tratamiento con Tocrino debe detenerse de inmediato y el paciente debe ser referido a un especialista tan pronto como sea posible ^{1,2,6}

1. Ficha técnica Tocrino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tocrino 30 mg 09/2015. GSK; 3. Morris M, Schifano L, Fong R, Graff O. Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance. J Dermatolog Treat. 2016;27(1):54-8 4. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17. 5. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204 6. NHS Intracranial hypertension 2016. Último acceso Abril 2017: <http://www.nhs.uk/conditions/intracranial-hypertension/Pages/Introduction.aspx>

Depresión y/o suicidio

El eczema de manos tiene un impacto psicológico significativo en los pacientes¹

Hay datos que indican que más de la mitad de pacientes con Eczema Crónico de Manos grave que no responden a corticosteroides tópicos sufren ansiedad y depresión².

Es importante que los dermatólogos conozcan y sean conscientes de las **comorbilidades psiquiátricas** al tratar pacientes con ECM severo^{2,3}.

1. Ahmed A, Shah R, Papadopoulos L, Bewley A. An ethnographic study into the psychological impact and adaptive mechanisms of living with hand eczema. Clin Exp Dermatol. 2015 Jul;40(5):495-501. 2. Cortesi PA, Scalone L, Belisari A, Bonamonte D, Cannavò SP, Cristaudo A, et al. Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. Contact Dermatitis. 2014 Mar;70(3):158-68. 3. Boehm D, Schmid-Ott G, Finkeldey F, John SM, Dwinger C, Werfel T, et al. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life in patients with occupational hand eczema. Contact Dermatitis. 2012 Oct;67(4):184-92.

Es necesario hacer más estudios...

No está todavía claro que los retinoides (incluyendo alitretinoína) puedan aumentar el riesgo de suicidio o depresión en pacientes con Eczema Crónico de Manos grave. No obstante:

La hipervitaminosis está asociada con irritabilidad y psicosis¹

Isotretinoína figura en el top 10 de los fármacos de la base de datos de la FDA en relación al número de depresión e intentos de suicidio reportados entre los pacientes (1982–2000)²

1. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. World J Psychiatry. 2015 Jun 22;5(2):222-7. 2. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. N Engl J Med. 2001 Feb 8;344(6):460.

Reacciones adversas^{1,2}

FICHA
TÉCNICA

- Se han producido efectos psiquiátricos, en particular **depresión**, y alteraciones del estado de ánimo e ideas suicidas **asociados a los retinoides**, incluida la alitretinoína.
- En los estudios clínicos, en los que se excluyeron los pacientes con antecedentes o trastornos psiquiátricos activos, se ha monitorizado a los pacientes por si sufrían depresión usando la **puntuación CES-D** (Centro de Estudios Epidemiológicos-Depresión).

El tratamiento con alitretinoína no se asoció a cambios en la puntuación CES-D.

1. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK.

Depresión como AA* en estudios de Fase III

Aunque no hay estudios controlados con placebo que hayan evaluado específicamente el efecto de alitretinoína en la incidencia de depresión, hay ensayos clínicos donde la incidencia de depresión se ha reportado como un Acontecimiento Adverso^{1,2}.

| ESTUDIO | Alitretinoína 30 mg | Placebo n (%) |
|--|---------------------|---------------|
| HANDEL** n=296 alitretinoin, 298 placebo (ITT) | 7 (2,4) | 3 (1) |

*AA: Acontecimiento Adverso

**Un paciente en el grupo de alitretinoína del estudio HANDEL se suicidó 154 días después de comenzar el tratamiento. El paciente no había revelado una historia psiquiátrica relevante de depresión, trastorno de adaptación o ideación suicida².

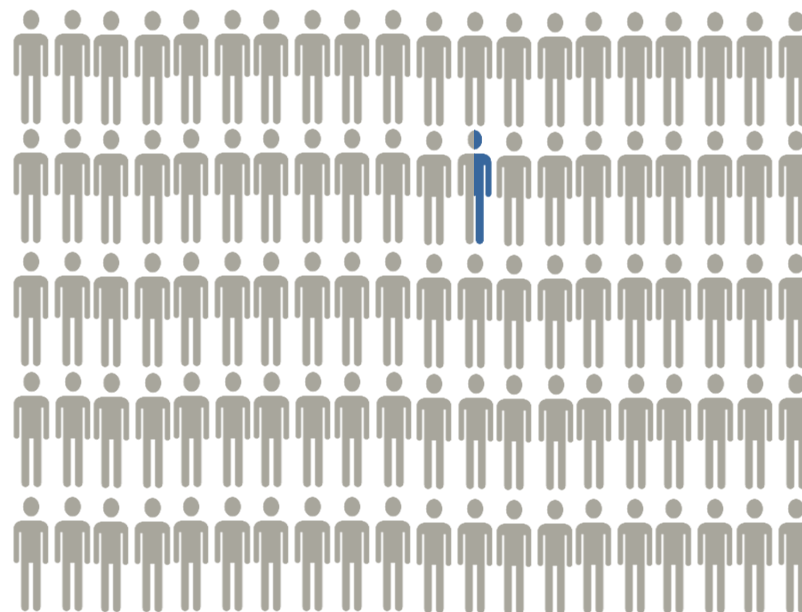
1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17; 2. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204

Depresión como AA en estudios de vida real

En dos estudios alemanes post-comercialización con alitretinoína, un pequeño número de pacientes interrumpió el tratamiento debido a síntomas de depresión^{1,2}

PASSION¹
0,6% (4/631)

FUGETTA²
0,5% (3/658)



Datos de farmacovigilancia: 147 reportes espontáneos de depresión y síntomas relacionados en ~250.000 pacientes tratados con alitretinoína entre 2008 y 2014³

1. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583. Epub 2016 Oct 3. 2. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870 3. Morris M, Schifano L, Fong R, Graff O. Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance. J Dermatolog Treat. 2016;27(1):54-8

Puntos clave

No hay suficiente evidencia para apoyar/ refutar una relación causal entre depresión/ suicidio y tratamiento con alitretinoína¹⁻³

Se han registrado depresión y otras condiciones psiquiátricas en dos estudios de Fase III^{4,5} y dos estudios observacionales^{6,7} con alitretinoína (0 – 2,4% y 0,5 – 0,6% respectivamente)

Es importante conocer las **comorbilidades psiquiátricas** al tratar pacientes con ECM grave^{8,9}.

1. Bozdağ KE, Gülseren S, Güven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. J Dermatolog Treat. 2009;20(5):293-6. doi: 10.1080/09546630903164909. 2. Nevoralová Z, Dvořáková D, Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. Int J Dermatol. 2013 Feb;52(2):163-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05334.x. 3. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. World J Psychiatry. 2016 Mar 22;6(1):136-42. 4. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17; 5. Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol 2014;13:1198–1204 6. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):577-583. Epub 2016 Oct 3. 7. Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14(12):1261-1270. doi: 10.1111/ddg.12870. 8. Cortesi PA, Scalone L, Belisari A, Bonamonte D, Cannavò SP, Cristaudo A, et al. Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. Contact Dermatitis. 2014 Mar;70(3):158-68. 9. Boehm D, Schmid-Ott G, Finkeldey F, John SM, Dwinger C, Werfel T, et al., Anxiety, depression and impaired health-related quality of life in patients with occupational hand eczema. Contact Dermatitis. 2012 Oct;67(4):184-92.

Función tiroidea

Los retinoides afectan a la función tiroidea

- Toctino (alitretinoína) es un derivado de la vitamina A y ha demostrado tener efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios relevantes para la inflamación de la piel^{1,2}
- Se sabe que la vitamina A y los retinoides afectan a la función tiroidea, existe evidencia que sugiere que la vitamina A y el tratamiento con retinoides puede disminuir la producción de hormona estimulante del tiroides (TSH)³



Adaptado de Garnock-Jones KP, Perry CM. Drugs. 2009 Aug 20;69(12):1625-34.

RAR=retinoic acid receptor; RXR=retinoid X receptor.

1. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK; 3. Haugen BR, Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;23(6):793-800. 4. Roos TC, Jugert FK, Merk HF, Bickers DR. Retinoid metabolism in the skin. Pharmacol Rev. 1998 Jun;50(2):315-33. 5. Garnock-Jones KP, Perry CM . Alitretinoin: in severe chronic hand eczema . Drugs. 2009 Aug 20;69(12):1625-34. 6. Cheng C, Michaels J, Scheinfeld N. Alitretinoin: a comprehensive review. Expert Opin Investig Drugs. 2008 Mar;17(3):437-43.

Presentación para uso en actividades organizadas por GSK ESP/ART/0009/17(1) 09/2017

Los retinoides afectan a la función tiroidea¹

- Se realizó un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, cruzado con sujetos sanos. Una dosis única de bexaroteno, agonista selectivo de RXR, suprime la TSH sérica de manera rápida y significativa.
- Esto sugiere que los efectos de alitretinoína en los niveles de TSH están mediados, al menos en parte, vía RXR.

1. Golden WM, Weber KB, Hernandez TL, Sherman SI, Woodmansee WW, Haugen BR. Single-dose rexinoid rapidly and specifically suppresses serum thyrotropin in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):124-30.

Función tiroidea en estudios Fase III con alitretinoína

- Se han observado cambios en la función tiroidea en pacientes que reciben alitretinoína, los cambios observados con mayor frecuencia fueron la disminución de los niveles de TSH y tiroxina libre^{1,2}.
- En el estudio BACH de un 1–7% de los pacientes presentaba niveles anormales de TSH o tiroxina libre. Sin embargo, ninguno de los Acontecimientos Adversos frecuentes reportados incluyeron síntomas comunes de hipotiroidismo³

| | Alitretinoína | | Placebo n (%) |
|---------------------|---------------|---------------|------------------|
| | 30mg n (%) | 10mg n (%) | |
| TSH elevada | 4 (1) | 3 (1) | 4 (2) |
| TSH disminuida | 28 (7) | 21 (5) | 3 (2) |
| Tiroxina elevada | 1 (<0,1) | 1 (<0,1) | 1(1) |
| Tiroxina disminuida | 5 (1) | 2 (1) | — |

(TSH elevada: > 7,4 µU/mL [edad ≤ 20 años], > 6,3 µU/mL [edad > 20]. Tiroxina disminuida: < 0,63 ng/dL (edad ≤ 65 años), < 0,60 ng/dL (edad > 65 años). Tiroxina elevada: > 2,03 ng/dL (edad ≤ 65 años), > 1,32 ng/dL (edad > 65 años). Tiroxina elevada; > 2,03 ng/dL (edad ≤ 65 años), > 1,32 ng/dL (edad > 65 años). Tiroxina disminuida: < 0,63 ng/dL (edad ≤ 65 años), < 0,60 ng/dL (edad > 65 años)

Factores de conversión: Tiroxina: pmol/L x 0,076 = ng/dL. TSH: mUI/L x 1 = µU/mL. Colesterol: mmol L⁻¹ /0,02586 = mg/dL. Triglicéridos: mmol L⁻¹ /0,01129 = mg/dL

1. Ficha técnica Tocrino 10 mg 09/ 2015. GSK. 2. Ficha técnica Tocrino 30 mg 09/2015. GSK; 3. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17.

Presentación para uso en actividades organizadas por GSK ESP/ART/0009/17(1) 09/2017

Función tiroidea en estudios Fase III con alitretinoína

- Los efectos de alitretinoína sobre TSH son dosis dependientes¹. Una reducción de la dosis de 30 mg a 10 mg de alitretinoína puede disminuir los efectos de alitretinoína en la función tiroidea observada en la pequeña población de pacientes afectados^{1,2,3}

30mg → 10mg

- Aunque los estudios en fase III no reportaron la función tiroidea después del tratamiento con alitretinoína, la evidencia sugiere que la disminución de TSH por efecto de la terapia con retinoides es reversible^{4,5}

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17; 2. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 3. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK; 4. Haugen BR, Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;23(6):793-800. 5. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. N Engl J Med. 1999 Apr 8;340(14):1075-9.

Monitorización de la función tiroidea

- A pesar de la disminución de los niveles de TSH observados en el estudio BACH, ninguno de los Acontecimientos Adversos reportados frecuentemente incluyeron los síntomas comunes de hipotiroidismo como fatiga, sensibilidad al frío y aumento de peso.^{1,2}
- Alitretinoína está contraindicado en pacientes con hipotiroidismo no controlado^{3,4}.

1. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808-17; 2. NHS Underactive thyroid 2015. Last accessed February 2017 from <http://www.nhs.uk/Conditions/Thyroid-under-active/Pages/Symptoms.aspx>; 3. Ficha técnica Toctino 10 mg 09/ 2015. GSK. 4. Ficha técnica Toctino 30 mg 09/2015. GSK;