

# DIMETILFUMARATO

## Psoriasis en placas

2019; (2)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2019-02><http://www.cadime.es>

<b>NUEVO PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>
Dimetilfumarato	D05BX – Otros antipsoriásicos para uso sistémico
<b>MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)</b>	<b>PRESENTACIONES</b>
Skilarence® (Almirall, S.A.)	Comprimidos gastroresistentes 30 y 120 mg
<b>FECHA DE EVALUACIÓN</b>	<b>CONDICIONES DE DISPENSACIÓN</b>
Enero, 2019	Receta médica. Visado (RD 618/2007). Diagnóstico hospitalario

### PUNTOS CLAVE

- Dimetilfumarato (DF) es un inmunomodulador indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan tratamiento sistémico.
- Se ha mostrado superior a placebo en el tratamiento de psoriasis en placas moderada-grave y su eficacia y seguridad son comparables a una combinación de sales de ácido fumárico.
- Los principales efectos adversos son gastrointestinales, cutáneos, rubefacción y hematológicos; la mayoría de intensidad media-moderada.
- No se dispone de estudios comparativos frente a otros antipsoriásicos y la información sobre su uso a largo plazo y en pacientes previamente tratados con otros inmunosupresores o inmunomoduladores es limitada.
- La **información es insuficiente** para establecer el papel definitivo de DF en el tratamiento de la psoriasis; si bien, podría considerarse una alternativa a la fototerapia y la terapia convencional oral en psoriasis moderada-grave.

### QUÉ ES

Dimetilfumarato (DF) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan un tratamiento sistémico (1,2). Los ésteres de ácido fumárico se utilizan desde hace años en algunos países europeos para el tratamiento de la psoriasis, pero en España sólo estaba disponible DF para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Tecfidera®) (2). La actividad inmunomoduladora de DF provoca la conversión de linfocitos T colaboradores del perfil Th1 y Th17 a un fenotipo Th2, reducción de las citoquinas inflamatorias, inducción de eventos proapoptóticos, inhibición de la proliferación de queratinocitos, reducción de la expresión de moléculas de adhesión y disminución de los infiltrados inflamatorios en las placas psoriásicas (1). La dosis de DF debe individualizarse según la eficacia y la tolerabilidad, comenzando con dosis bajas (30 mg/día la primera semana) y aumentando gradualmente (30 mg/sem) (1). La dosis máxima recomendada es 720 mg/día, pero si el tratamiento tiene éxito antes de alcanzarla, no será necesario seguir aumentando. Si no se tolera algún aumento de dosis, puede reducirse ésta hasta la última tolerada; y si se alcanza una mejoría clínicamente relevante de las lesiones, puede considerarse una reducción gradual de la dosis hasta la de mantenimiento que requiera el paciente (1,2).

### TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN PLACAS

La psoriasis vulgar o en placas es la forma más frecuente y se caracteriza por placas numulares que pueden confluir localizándose de forma simétrica en superficies extensoras, cuero cabelludo, abdomen y región lumbosacra. No hay diferencias por sexos y puede aparecer a cualquier edad, con picos de incidencia en la segunda y la sexta década; y, en caso de antecedentes familiares, aparece a edades más tempranas. La lesión cutánea es lo más evidente, pero es una enfermedad crónica multisistémica relacionada con la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico y la artritis psoriásica hasta en un 30% de los pacientes. Su curso es recurrente y puede afectar a la calidad de vida. La gravedad se valora en función del BSA (superficie corporal afectada), PASI (índice de actividad/intensidad) y DLQI (índice de calidad de vida). Se considera grave cuando cualquiera de los anteriores índices es >10. El tratamiento depende de la gravedad, el impacto sobre la calidad de vida y la respuesta obtenida. Las formas leves-moderadas o de extensión limitada se tratan de forma tópica, principalmente con corticosteroides y/o derivados de la vitamina D. Las formas moderadas-graves y las menos graves que no responden a los tratamientos tópicos, requieren tratamiento sistémico: como primera opción fototerapia (PUVA) o terapia convencional oral (metotrexato, ciclosporina, acitretina) y como alternativa: DF, apremilast y terapia biológica (anticuerpos monoclonales) (2-6) ([Ver algoritmo](#)).



**NO VALORABLE:  
INFORMACIÓN  
INSUFICIENTE**

*Dimetilfumarato  
no comparado  
frente a otros  
antipsoriásicos*



Importante  
mejora  
terapéutica



Modesta  
mejora  
terapéutica



Aporta en  
situaciones  
concretas



No supone  
un avance  
terapéutico



No valorable:  
información  
insuficiente

## DIMETILFUMARATO (DF) FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	FOTOTERAPIA	TERAPIA CONVENCIONAL (*)	APREMILAST	TERAPIA BIOLÓGICA (#)
<b>Eficacia</b>	Ausencia de estudios comparativos directos			
<b>Seguridad</b>	Ausencia de estudios comparativos directos			
<b>Pauta</b>	DF (oral) ventaja potencial	Similar (oral)	Similar (oral)	DF (oral) ventaja potencial
<b>Coste</b>	No comparable	DF mayor coste	DF menor coste	DF menor coste

(\*) Terapia convencional (oral): metotrexato, ciclosporina, acitretina; (#) Terapia biológica (s.c. / i.v.): anticuerpos monoclonales

## EFICACIA

La eficacia de DF se ha evaluado en un ensayo pivotal de 16 semanas (BRIDGE), aleatorio, multicéntrico, fase III, doble-ciego, frente a placebo y frente a una combinación de sales de ácido fumárico (Fumaderm®, no disponible en España) (7). Los pacientes presentaban psoriasis en placas moderada-grave (PASI>10, BSA>10%) y PGA=3-5 (evaluación global del médico); y la mayoría no habían recibido previamente terapia sistémica (7,2% metotrexato y 4,3% ciclosporina). Las variables primarias de eficacia fueron: la proporción de pacientes que mostró una reducción  $\geq 75\%$  de la gravedad de los síntomas (PASI-75) y la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación de 0 ("blanqueado") ó 1 ("casi blanqueado") en el PGA; ambas en la semana 16. DF fue significativamente superior a placebo en el PASI-75 (RAR 22,2% [IC99,24%: 10,7; 33,7];  $p < 0,0001$ ) y en el PGA 0-1 (RAR 20,0% [IC99,24%: 9,0; 31,0];  $p < 0,0001$ ); siendo el NNT=5 para ambas variables [IC99%: 3; 9 y 3; 11] respectivamente. DF mostró no inferioridad frente a las sales de ácido fumárico en el PASI-75 (RAR -2,8% [IC99,24%: -14,0; 8,4],  $p = 0,0003$ , margen de no inferioridad prefijado 15%); pero no hubo diferencias significativas para otras variables.

Abandonaron el tratamiento alrededor del 37%, 38% y 29% de los pacientes tratados con DF, sales de ácido fumárico y placebo, respectivamente; y sólo un 24% de los pacientes incluidos en el estudio completaron un año de seguimiento tras 16 semanas de tratamiento (2,7,8). No se dispone de estudios comparativos directos de DF frente a fototerapia, terapia sistémica convencional oral, apremilast, ni terapia biológica; y, además, resulta difícil realizar comparaciones indirectas, por la dudosa comparabilidad de las poblaciones de los estudios realizados con estos tratamientos (2). La información sobre el uso de DF en pacientes previamente tratados con otros inmunosupresores o inmunomoduladores es limitada, y no se ha evaluado su uso en pacientes con alteraciones hematológicas, hepáticas, renales o gastrointestinales, con infecciones o inmunodeprimidos. (2,8).

## SEGURIDAD

El perfil de efectos adversos de DF es comparable a las sales de ácido fumárico, siendo los más frecuentes: gastrointestinales (63%), principalmente diarrea, dolor abdominal y náuseas, cutáneos (21%) (prurito, eritema, sensación de quemazón), rubefacción (21%) y hematológicos (linfopenia 10%, eosinofilia 9%) (1,2,7,8). La mayoría fueron de intensidad media-moderada y no requirieron suspender el tratamiento (2,7,8).

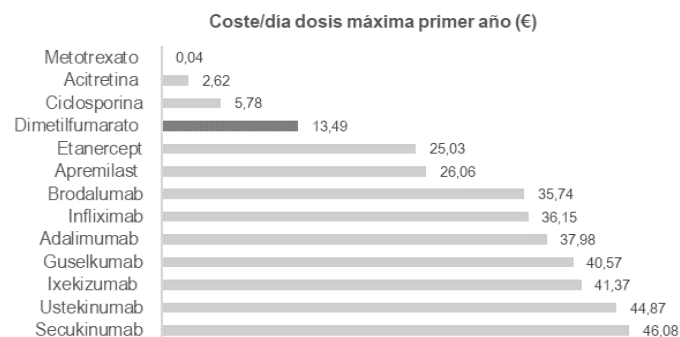
Efectos adversos en el ensayo pivotal (% pacientes) (Ref. 7)			
	DF	Sales ácido fumárico	Placebo
Algún EA	83,9%	84,1%	59,9%
Algún EA grave	15,1%	12,0%	7,3%
Algún EA muy grave	3,2%	2,8%	3,6%
EA motivo de abandono	24,0%	24,4%	5,8%

DF: dimetilfumarato; EA: efectos adversos

Para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, se recomienda un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con DF, un

recuento periódico de linfocitos y valorar la suspensión del tratamiento en caso de linfopenia grave o prolongada. También debe evaluarse la función renal y hepática antes y durante el tratamiento (1,2,8). El uso concomitante de DF con otros fármacos nefrotóxicos y otros tratamientos antipsoriásicos sistémicos podría aumentar el riesgo de nefrotoxicidad; y debe evitarse su uso simultáneo con otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos). Durante el tratamiento con DF no se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas; y para prevenir fallos en la anticoncepción, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera alternativo a los anticonceptivos orales. DF está contraindicado en pacientes con trastornos gastrointestinales graves, insuficiencia renal o hepática grave, embarazo y lactancia (1,2,8).

## COSTE



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

DF se ha mostrado superior a placebo para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave y su eficacia y seguridad son comparables a una combinación de sales de ácido fumárico. No se dispone de estudios comparativos frente a otros antipsoriásicos sistémicos, aunque se ha planteado que su eficacia podría considerarse inferior a apremilast y terapias biológicas, ya que éstos han mostrado respuestas de hasta un 80% en el PASI-75 (3,4,8). La información sobre el uso de DF a largo plazo es escasa y su coste es superior a las terapias convencionales orales, pero inferior a apremilast y terapias biológicas. Teóricamente, su administración oral podría resultar más conveniente que la fototerapia y que las terapias biológicas, que son de administración parenteral.

La información disponible es **insuficiente** para establecer la eficacia de DF frente a otras terapias antipsoriásicas y para valorar de forma definitiva su lugar en la terapéutica de dicha enfermedad. No obstante, y de acuerdo con las recomendaciones de otras evaluaciones de DF, podría considerarse una alternativa en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, cuando la fototerapia y la terapia sistémica convencional oral de primera línea (metotrexato, ciclosporina, acitretina) sean ineficaces, no se toleren, estén contraindicadas o no se recomienden (2-4).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Skilarence®. CIMA 2017.
- 2- Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Skilarence®) en el tratamiento de psoriasis. AEMPS. IPT,56/2018. V1.
- 3- Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis. NICE TA475. 2017.
- 4- Dimethyl fumarate 30 mg and 120 mg gastro-resistant tablets (Skilarence®). SMC 1313/18. 2018.
- 5- Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. SIGN 121. 2010.
- 6- Psoriasis. NICE Bites 2013; (49): 1-4.
- 7- Mrowietz U et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. 2017; 176(3): 615-23.
- 8- EPAR Skilarence: dimethyl fumarate. EMEA/H/C/002157/0000. 2017.