



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DIMETIL_FUMARATO/V1/22042015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®)

Fecha de publicación: 22 de abril de 2015

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su etiología no es bien conocida, aunque se piensa que existe una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto.

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM (2): esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR). Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin brotes (episodios agudos de disfunción neurológica, considerados la expresión clínica de las lesiones inflamatorias agudas).

La EM es una enfermedad frecuente que afecta a más de 2,5 millones de personas a nivel mundial, y es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad. Habitualmente, la EM aparece en la segunda o tercera década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de los 30 años y apareciendo más frecuentemente en mujeres que en hombres. En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (3,4).

El manejo terapéutico de la EM incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, como el tratamiento sintomático de las complicaciones/secuelas.

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios medicamentos modificadores de la enfermedad, entre los que se encuentran agentes inmunomoduladores (beta-interferones, acetato de glatirámico, anticuerpos monoclonales) (5-9), antagonistas de la alfa-4-beta integrina (natalizumab) (8), análogos de esfingosina (fingolimod) (10), agentes inmunosupresores y citotóxicos. De forma inminente se incorporarán dos nuevos medicamentos recientemente autorizados: alemtuzumab, (anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno específico de superficie CD52) y teriflunomida (inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas).

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el consenso de expertos (11) recomienda utilizar como primera línea de tratamiento de la EMRR: INFβ-1b subcutáneo (s.c.), INFβ-1a s.c. o intramuscular (IM) y acetato de glatirámico. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, natalizumab o fingolimod son también opciones de primera línea.

En segunda línea (11), para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada con técnicas de neuroimagen), están indicados natalizumab o fingolimod, según factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros.

En la actualidad, otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran en desuso.

A pesar del tratamiento adecuado con las opciones disponibles, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad. La autorización reciente de varios medicamentos para el tratamiento de EMRR, entre los que se encuentra dimetil fumarato (Tecfidera®), supondrá la ampliación del abanico de opciones terapéuticas disponibles, lo que hace necesario conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada uno de ellos y ponerlos en contexto frente a las alternativas disponibles, para decidir cuál es la opción más adecuada en cada caso.

DIMETILFUMARATO (TECFIDERA®)

Dimetilfumarato (DMF, Tecfidera®), está autorizado para el tratamiento de formas de EMRR. Se administra en forma de cápsulas de 120mg (para el inicio del tratamiento y el manejo de las toxicidades) o 240mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento).

Farmacología (12)

DMF es un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2, Nrf2). Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, esta vía representaría un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y oxidativo, ambos presuntamente involucrados en la patogenia de la EM. Mediante la activación de esta vía, se le atribuye a DMF la capacidad de reducir la respuesta de las células inflamatorias, tanto a nivel periférico como central, y de ejercer un efecto citoprotector sobre el sistema nervioso central (SNC) frente a estímulos tóxicos, proporcionando un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la EM. En base a los datos clínicos disponibles, DMF no ha demostrado tener efecto inmunosupresor.

Desde un punto de vista farmacocinético, DMF se absorbe vía oral y su administración con alimentos contribuye a mejorar la tolerancia frente a los efectos adversos gastrointestinales y la rubefacción.

Con respecto a su metabolismo, se elimina mayormente en forma de dióxido de carbono (CO₂) expirado, como parte del ciclo del ácido tri-carboxílico. Posee una vida media de eliminación de 12 minutos y su principal metabolito (mono-metil-fumarato) unas 36 horas, aunque presenta efecto biológico mucho más tiempo. La eliminación renal y fecal es escasa, y representan el 15% y 0.9% de su eliminación, respectivamente. DMF no se metaboliza a través de las isoenzimas del CYP450.

No se han descrito interacciones farmacológicas de interés para DMF. Sin embargo, ante la falta de datos sobre la posible interacción con anticonceptivos orales, se desaconseja el uso conjunto de ambos hasta que se disponga de más datos.

Eficacia (12-16)

Las dosis propuestas para los estudios pivotaes se seleccionaron a partir de los resultados de un estudio fase II (C-1900), en el cual se exploraron varias dosis y posologías (120mg una vez/día, 120mg tres veces/día, 240mg tres veces/día). Este estudio era un ensayo fase II aleatorizado, controlado con placebo con una duración total de 48 semanas, con dos periodos de 24 semanas de duración cada uno, el primero de ellos con un diseño doble ciego, seguido de un segundo periodo en el que todos los pacientes recibieron DMF y solo era ciega la dosis. Entre las pautas estudiadas, la dosis de 240mg tres veces/día demostró superioridad frente a placebo con respecto a la

variable principal (número de nuevas lesiones captantes de Gd en RMN) y las variables secundarias de neuroimagen. No se detectaron diferencias en eficacia entre los distintos brazos con tratamiento activo. Considerando estos resultados, para los estudios pivotaes se seleccionaron los regímenes de 240mg/8h y 240mg/12h (éste último no evaluado en este estudio).

La eficacia clínica de DMF en el tratamiento de la EM se demostró en dos ensayos clínicos pivotaes fase III, aleatorizados y controlados con placebo (estudios DEFINE [109MS301] y CONFIRM [109MS302], este último además incluía un brazo de tratamiento con glatirámico como control activo).

Los criterios de inclusión fueron similares en ambos estudios: pacientes con EMRR, edad comprendida entre 18-55 años, EDSS entre 0-5. Ambos estudios evaluaron la eficacia y seguridad de dos pautas diferentes de DMF (240mg/12h y 240mg/8h, autorizándose únicamente la primera pauta), con un seguimiento de 2 años. Se incluyeron tanto pacientes previamente no tratados, como pacientes que previamente habían recibido tratamiento con otros medicamentos.

Las características basales de los pacientes incluidos en ambos estudios fueron comparables: 39-37 años de edad media, 4,6-5,5 años desde el diagnóstico de EM, puntuación EDSS ("Expanded Disability Status Scale") basal de 2.0-3.0 (para el estudio DEFINE y el estudio CONFIRM, respectivamente).

Pacientes mayores de 55 años, con EDSS >5,5 o poblaciones especiales con EM (cardiópatas, enfermedades crónicas relevantes no-EM, pacientes con disfunción renal o hepática, infectados con VIH, VHB o VHC) se excluyeron de los estudios pivotaes.

Los principales resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de Resultados de Eficacia

	Estudio DEFINE		Estudio CONFIRM		
	PCB (n=408)	DMF 240 mg 2 veces/día (n=410)	PCB (n=363)	DMF 240 mg 2 veces/día (n=359)	GLAT (n=350)
Criterios de valoración clínicos ^a					
Tasa anualizada de brotes (IC del 95%)	0,364 (0,303, 0,436)	0,172 ^d (0,138, 0,214)	0,401 (0,329, 0,488)	0,224 ^d (0,179, 0,282)	0,286 ^b (0,232, 0,353)
Razón de tasa (Rate Ratio) (IC del 95 %)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporción con recaídas	0,461	0,270 ^d	0,410	0,291 ^c	0,321 ^c
Hazard Ratio (IC del 95 %)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas	0,271	0,164 ^c	0,169	0,128 ^e	0,156 ^e
Hazard Ratio (IC del 95 %)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	0,169	0,128 ^e	0,125	0,078 ^e	0,108 ^e
Hazard Ratio (IC del 95 %)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)

^a Análisis por intención de tratar; ^b valor p < 0,05; ^c valor p < 0,01; ^d valor p < 0,0001; ^e no estadísticamente significativo. PCB = placebo; DMF = Dimetil Fumarato; GLAT = Acetato de Glatirámico

En el análisis por subgrupos (16), se evaluó la influencia de varios factores relevantes en la eficacia de DMF, como la edad, la puntuación EDSS basal, tratamientos previos (naïve versus tratados previamente), número de brotes durante el año previo y tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, entre otros. En todos los subgrupos analizados se demostró una eficacia clínica y

estadísticamente significativa frente a placebo. Se observó un efecto de magnitud ligeramente mayor sobre los brotes en pacientes con EDSS basales menores (<3,5), en pacientes naïve y en pacientes < 40 años de edad.

Con respecto a la eficacia a largo plazo, está siendo evaluada en un estudio de extensión a 5 años que actualmente sigue en marcha (estudio 109MS303). En el momento de la autorización, los datos disponibles de más de 1700 pacientes tratados durante un año indican que la eficacia de DMF se mantiene durante el periodo estudiado.

Seguridad (12-15)

El perfil de seguridad de DMF se basa en los 4 estudios clínicos principales (C-1900, 109MS301, 109MS302 y 109MS303). Las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en los tratados con DMF fueron: rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal y epigastralgia), con una frecuencia hasta 5 veces mayor que en placebo y glatirámico, en el caso de la rubefacción. La frecuencia de estos efectos adversos fue mayor al inicio del tratamiento (frecuencia máxima al mes del inicio) y posteriormente disminuyó con el tiempo de tratamiento. Para mitigar dichos efectos, se recomienda iniciar DMF a dosis de 120mg (dos veces/día) durante una semana y posteriormente, según tolerancia, continuar con 240mg dos veces al día.

El mecanismo de producción de la rubefacción y acontecimientos asociados parece estar relacionado con la liberación de prostaglandinas y para su manejo se recomienda el uso de AINEs.

El mecanismo de producción de los eventos gastrointestinales es desconocido y se seguirá de forma prospectiva después de la comercialización.

Otras alteraciones que se han descrito con una frecuencia mayor en los grupos tratados con DMF fueron: leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, prurito y proteinuria.

El descenso medio de recuento de leucocitos observado durante el primer año de tratamiento fue del 11% para leucocitos y 30% para linfocitos (sobre las cifras basales), sin asociarse con un aumento en acontecimientos adversos graves o infecciones graves. Dicho descenso se produjo principalmente entre la semana 4 y la semana 48 de tratamiento, alcanzándose en ese punto una meseta que se mantuvo hasta la semana 98 de tratamiento. En los estudios clínicos se observó una recuperación leve en el recuento de leucocitos a partir de la 4 semana tras la suspensión del tratamiento (por haber completado el tratamiento, o tras suspensión del tratamiento por otros motivos).

La aparición de eventos adversos renales/ urinarios, como proteinuria, y hepáticos, sobre todo elevaciones de transaminasas, se notificaron con una frecuencia ligeramente más alta que en los tratados con placebo o glatirámico. En el momento de la autorización, se habían notificado 4 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad degenerativa potencialmente mortal, ocurridos en pacientes en tratamiento con otras formulaciones diferentes de Tecfidera que contenían DMF junto con otros ésteres de ácido fumárico. Todos los pacientes presentaban linfopenia grave. En base a los datos disponibles no se puede confirmar el posible papel de DMF en estos casos. A pesar de que en los ensayos clínicos no se ha observado aumento de la incidencia de infecciones asociadas al descenso de linfocitos, no puede descartarse que exista un riesgo potencial asociado al tratamiento con Tecfidera. Por este motivo, se recomienda monitorizar estrechamente los parámetros hematológicos como medida de minimización del riesgo.

DISCUSIÓN

DMF es un medicamento oral recientemente autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. DMF presenta un mecanismo de acción distinto al de otros tratamientos actualmente disponibles para el tratamiento de la EM y no ha demostrado tener efecto inmunosupresor.

La eficacia de DMF se ha estudiado en una población con afectación leve-moderada (EDSS medio en los estudios pivotaes 2,0-2,5), con una representación de pacientes con EDSS $\geq 3,5$ (aproximadamente 26% y 32%, para los estudios pivotaes DEFINE y CONFIRM, respectivamente) que se consideró adecuada para caracterizar el efecto de DMF en dicha población.

Tras un tratamiento con DMF de 2 años, el riesgo de sufrir recaídas se redujo, frente a placebo, entre un 34% (estudio CONFIRM) y un 49% (estudio DEFINE).

Con respecto al efecto sobre la progresión de discapacidad, no se demostró de forma consistente en ambos estudios pivotaes, ya que solo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el estudio DEFINE en la reducción de la discapacidad mantenida 12 semanas, no para la mantenida 24 semanas. La falta de significación estadística de los resultados de esta variable en el estudio CONFIRM posiblemente fue debida a la lenta/falta de progresión de la enfermedad en los pacientes del grupo placebo, lo cual se tradujo en falta de poder estadístico para demostrar diferencias en la progresión de la discapacidad. Sin embargo, los datos disponibles indican que DMF es un medicamento eficaz y en el que cabría esperar un beneficio sobre la discapacidad asociada a las recaídas.

Con respecto a la eficacia de DMF a largo plazo, los datos disponibles indican que su eficacia se mantiene durante el periodo estudiado.

En resumen, la eficacia de DMF en el control de la actividad de las formas de esclerosis múltiple con recaídas se considera demostrada y parece, al menos similar a los fármacos de primera línea actualmente disponibles.

En cuanto a su seguridad, el perfil que presenta DMF es diferente al de otros agentes actualmente disponibles para el tratamiento de EM. Los efectos adversos más frecuentes, la rubefacción y los efectos gastrointestinales, aparecen con más frecuencia e intensidad al inicio del tratamiento y posteriormente disminuyen con el tiempo de tratamiento. Para mejorar la tolerancia a DMF, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 120mg y aumentarla de forma progresiva hasta alcanzar la dosis plena recomendada. La administración de DMF con alimentos y la administración previa de AINEs también contribuyen a mejorar su tolerancia.

Considerando su perfil de eficacia y seguridad, DMF puede posicionarse en primera línea en el tratamiento de las formas de esclerosis múltiple con recaídas, como una alternativa oral a las otras opciones actualmente disponibles, ya que su eficacia es, al menos similar a la de otros agentes de primera línea y presenta un perfil de seguridad diferente, aunque su manejo clínico no es muy diferente al de éstos. El hecho de que se administre por vía oral y que tenga un mecanismo de acción diferente al resto de las alternativas puede representar una ventaja frente a otras opciones de tratamiento actualmente disponibles. Sin embargo, este aspecto no debe de ser el principal motivo de elección del tratamiento óptimo en un paciente concreto. Por lo tanto, en base a la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad observadas, DMF es una alternativa razonable para pacientes con EMRR en los que se va a iniciar el tratamiento.

De igual forma, DMF podría considerarse una opción terapéutica viable para aquellos pacientes con mala tolerancia o falta de respuesta a otros tratamientos de primera línea disponibles, en los

que la actividad y/o el pronóstico de la enfermedad y/o la situación clínica del paciente no justifican el tratamiento con medicamentos de segunda línea o una intensificación del mismo (fingolimod, natalizumab). Sin embargo, si bien esta opción parece razonable, se necesitan más datos clínicos que apoyen dicho uso.

Por último, debido a que DMF no ha demostrado efectos inmunosupresores, se postula que podría considerarse como una opción terapéutica interesante en líneas de tratamiento incluso posteriores, ya que el riesgo potencial de añadir efecto inmunosupresor sería mínimo. Sin embargo, en el momento actual, la evidencia clínica específica para apoyar esta hipótesis es limitada.

CONCLUSIÓN

En resumen, DMF representa una alternativa oral con una eficacia similar a la de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles y un perfil de seguridad distinto.

El hecho de que se administre por vía oral puede representar una ventaja clara frente a otros medicamentos disponibles, pero este aspecto no debe de ser la única motivación para elegir el tratamiento óptimo en un paciente concreto.

Por lo tanto, teniendo en cuenta su perfil de eficacia y seguridad, DMF es una alternativa razonable de primera línea de tratamiento para pacientes con EMRR.

Finalmente, el tratamiento con DMF debe realizarse en unidades/servicios hospitalarios con experiencia en el tratamiento de EM. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades/servicios que estén habituados al manejo de agentes modificadores del curso de la enfermedad (incluyendo inmunosupresores) y a la detección de las potenciales complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos de EM.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección del tratamiento ante un paciente concreto se basará fundamentalmente en criterios clínicos, teniendo en consideración criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994;343(8892):271-5.
2. Lublin y Reingold. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
3. Fernández et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18(3):372-6.
4. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult scler* 2007; 13: 262-4.
5. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf (Acceso Julio 2013).
6. European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf (Acceso Julio 2013).

7. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf (Acceso Julio 2013).
8. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWOrdPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> (Acceso Julio 2013).
9. European Public Assessment Report for Tysabri®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf (Acceso Julio 2013).
10. European Public Assessment Report for Gilenya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf (Acceso Julio 2013).
11. García-Merino et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. Neurología. 2013;28(6):375—378.
12. Ficha Técnica de Tecfidera®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf [Acceso: Marzo 2014].
13. Gold et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2012;367:1098-107.
14. Fox et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2012;367:1087-97.
15. European Public Assessment Report for Tecfidera®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf [Acceso: Marzo 2014].
16. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. J Neurol (2013) 260:2286–2296.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfredo R. Antigüedad

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Basurto, País Vasco.

Bonaventura Casanova Estruch

Neurólogo Coordinador de la Unidad de Esclerosis Múltiple-CSUR Hospital Universitari La Fe, Valencia.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Francisco Coret Ferrer

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Juan Antonio García Merino

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Grupo de Esclerosis Múltiple de Aragón

Óscar Fernández Fernández

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga.

Xavier Montalbán

Servicio de Neurología. Hospital Quirón, Barcelona.

Andrés Navarro Ruiz

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche.

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Arantxa Sancho López

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Agustín Sánchez Alcaraz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira, Valencia.

Servicio Aragonés de Salud

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia.

Pedro Zapater Hernández

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología y la Asociación Española de Lucha contra la Esclerosis Múltiple han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.