

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO

DCI – Fumarato de dimetilo

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5720578	Skilarence	90 Comprimidos gastrorresistentes a 120 mg	Almirall, S.A
5720602	Skilarence	42 Comprimidos gastrorresistentes a 30 mg	Almirall, S.A

**Data de indeferimento:** 11/04/2019

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica. Restrita alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** Ainda não atribuída

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** Skilarence é indicado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos com necessidade de uma terapêutica medicamentosa sistémica.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Foi analisado o benefício adicional do fumarato de dimetilo na indicação “tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos com necessidade de uma terapêutica medicamentosa sistémica”, tendo sido concluído que a evidência submetida pelo titular de AIM não permite a avaliação comparativa com os vários comparadores selecionados e nas subpopulações definidas.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

#### Propriedades farmacológicas

Os efeitos anti-inflamatório e imunomodulador do fumarato de dimetilo e do seu metabolito fumarato de monometilo não estão completamente esclarecidos mas pensa-se que sejam devidos à interação com a glutatona reduzida intracelular das células envolvidas diretamente na patogénese da psoríase. Esta interação com a glutatona leva à inibição da translocação para o núcleo e da atividade transcricional do fator nuclear potenciador da cadeia leve kappa das células B ativadas (NF-κB). Considera-se que a principal atividade do fumarato de dimetilo e do fumarato de monometilo é imunomoduladora, resultando numa alteração do perfil de células T auxiliares (Th) de Th1 e Th17 para um fenótipo Th2. A produção de citocinas inflamatórias é reduzida com indução de eventos proapoptóticos, inibição da proliferação de queratinócitos, diminuição da expressão de moléculas de adesão e diminuição do infiltrado inflamatório no interior das placas psoriáticas.

	Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a> .																
<b>Adequação das apresentações à posologia</b>	Cumpra o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.																
<b>Enquadramento legal</b>	Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.																
<b>Comparador selecionado</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Indicação/subpopulação</th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Doentes com psoríase em placas moderadas a grave*, adultos, em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado</td> <td>Fumarato de dimetilo</td> <td>Metotrexato Acitretina</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Doentes com psoríase em placas moderada a grave*, adultos, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado</td> <td>Fumarato de dimetilo</td> <td>Antagonistas do TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) Antagonistas da II 12/II 23 (ustecinumab) Antagonistas da II17 (secucinumab, ixecizumab)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Doentes com psoríase em placas moderada a grave*, adultos, em que o tratamento com agentes biológicos não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado</td> <td>Fumarato de dimetilo</td> <td>Melhores cuidados de suporte</td> </tr> </tbody> </table>		Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	1	Doentes com psoríase em placas moderadas a grave*, adultos, em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado	Fumarato de dimetilo	Metotrexato Acitretina	2	Doentes com psoríase em placas moderada a grave*, adultos, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado	Fumarato de dimetilo	Antagonistas do TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) Antagonistas da II 12/II 23 (ustecinumab) Antagonistas da II17 (secucinumab, ixecizumab)	3	Doentes com psoríase em placas moderada a grave*, adultos, em que o tratamento com agentes biológicos não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado	Fumarato de dimetilo	Melhores cuidados de suporte
	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador														
1	Doentes com psoríase em placas moderadas a grave*, adultos, em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado	Fumarato de dimetilo	Metotrexato Acitretina														
2	Doentes com psoríase em placas moderada a grave*, adultos, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado	Fumarato de dimetilo	Antagonistas do TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) Antagonistas da II 12/II 23 (ustecinumab) Antagonistas da II17 (secucinumab, ixecizumab)														
3	Doentes com psoríase em placas moderada a grave*, adultos, em que o tratamento com agentes biológicos não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado	Fumarato de dimetilo	Melhores cuidados de suporte														
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Foi analisado o benefício adicional do fumarato de dimetilo na indicação “<i>tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos com necessidade de uma terapêutica medicamentosa sistémica</i>”, tendo-se concluído que a evidência submetida pelo titular de AIM não permite a avaliação comparativa com os vários comparadores selecionados e nas subpopulações definidas.</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Não foi submetida evidência comparativa que permita a avaliação do fumarato de dimetilo com os comparadores selecionados para a subpopulação 1 (doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado).</li> </ul>																

- Foi submetida uma comparação indireta<sup>3</sup> entre o fumarato de dimetilo e o etanercept, que apresenta várias limitações graves: a população incluída nos ensaios não corresponde à subpopulação 2, ou seja, inclui doentes que realizaram terapêutica prévia mas não especificamente doentes em que o tratamento sistémico biológico não foi eficaz, tolerado, ou é contra-indicado; a comparação indireta tem limitações metodológicas graves, como a ausência de uma revisão sistemática prévia que garanta a identificação de todos os estudos relevantes, a escolha de um único comparador, a ausência de análise de heterogeneidade entre os estudos (essencial para a premissa de transitividade), e a ausência de dados comparativos de segurança. Estas limitações impossibilitam conclusões sobre eficácia e segurança comparativas na subpopulação 2 (doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contra-indicado).
- Foi submetido um estudo, o ensaio BRIDGE<sup>2</sup>, que compara a eficácia e segurança do fumarato de dimetilo com placebo. No entanto, este ensaio incluiu doentes *naïves*, além dos tratados previamente com terapêuticas sistémicas convencionais e/ou biológicas, sendo que apenas cerca de 37,1% dos doentes tinha recebido terapêutica prévia convencional ou biológica. Face a isto, não se considera o ensaio válido para a avaliação da subpopulação 3 (doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em que o tratamento com agentes biológicos não é eficaz, não é tolerado ou está contra-indicado).

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Fumarato de dimetilo para o tratamento da psoríase em placas). INFARMED IP. 5 de julho de 2018.
2. 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(R) and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol, 2017. 176(3): p. 615-623.
3. EXIGO. Comparação indirecta: Fumarato de dimetilo versus etanercept, em doentes submetidos a tratamento sistémico prévio. Junho de 2018.
4. Basra, M. K. A., M. S. Salek, L. Camilleri, R. Sturkey, and A. Y. Finlay. "Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data." Dermatology (Basel, Switzerland) 230, no. 1 (2015): 27–33.