

INFORME DE RESULTADOS DE LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA GRAVE EN TRATAMIENTO CON DUPILUMAB REGISTRADOS EN VALTERMED

Febrero 2022

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. REGISTRO POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS.....	5
3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES REGISTRADOS EN VALTERMED.....	6
4. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	7
a. RESULTADOS DE SEGUIMIENTO A LA 16, 24 Y 52 SEMANAS	8
b. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE RESULTADO	11
c. TRATAMIENTOS SUSPENDIDOS.....	12
d. EFECTOS ADVERSOS COMUNICADOS.....	13
5. CONCLUSIONES.....	15

1. INTRODUCCIÓN

Sobre VALTERMED

VALTERMED es el sistema de información corporativo del Sistema Nacional de Salud (SNS) que nació en septiembre de 2018, fruto del consenso en la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS, órgano de co-gobernanza en materia de política y prestación farmacéutica en nuestro país. Se puso en marcha en noviembre de 2019 con el objetivo de aunar y compartir el conocimiento de la efectividad terapéutica, es decir, de los resultados de eficacia obtenidos en la práctica clínica real, de aquellos nuevos medicamentos que presentan elevada incertidumbre clínica y para los que es necesario generar evidencia para mejorar la utilización de los medicamentos en el SNS y reforzar así la sostenibilidad y la excelencia de nuestro sistema sanitario público, a través del conocimiento, el análisis y la evaluación, con rigor y con método.

La base de VALTERMED son los protocolos farmacoclinicos de uso de los medicamentos que se sustentan en el consenso gestor, científico y profesional. Para ello se fijan las variables que permiten medir la efectividad del medicamento, (que suelen ser las mismas que las que se miden en los ensayos clínicos para mostrar su eficacia), se fijan las metas terapéuticas a alcanzar y se define con que periodicidad se miden. La cultura del registro y la mejora continua es esencial.

El beneficio de generar esta información, y ponerla a disposición de todos los agentes es principalmente para los y las pacientes, dado que el SNS dispondrá de más información para tomar mejores decisiones en el ciclo de vida del medicamento: en el momento de la financiación y fijación o revisión de precios de los medicamentos, en el posicionamiento terapéutico, en el de selección y, fundamental, en el de la indicación clínica.

Sobre dupilumab

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, no contagiosa, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, xerosis y prurito intenso. Es una enfermedad crónica que cursa en brotes de duración e intensidad variable, periodos de remisión y, en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad producen alteraciones importantes del sueño, secuelas psicológicas y sociales, y un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las formas moderadas y graves de la enfermedad.

Dupilumab (Dupixent®) sería una opción de tratamiento en pacientes adultos con dermatitis atópica grave refractarios a medicación tópica que además presenten experiencia previa de uso con ciclosporina y respuesta insatisfactoria, o en los que el uso de ciclosporina no se considera adecuado por contraindicación o intolerancia.

Dupilumab (tuvo resolución de financiación en diciembre de 2019, restringido para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de dermatitis atópica grave que son

candidatos a tratamiento sistémico y que cumplan los criterios establecidos en el protocolo farmacoclínico aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia el 31 de enero de 2020¹.

Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente del fármaco en el SNS, así como para poder realizar seguimiento de los pacientes y una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real, es necesario realizar un registro de monitorización farmacoterapéutica.

Dupilumab está disponible en dosis de 300 mg solución inyectable en formatos de jeringa precargada y pluma precargada. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de una pauta de 300 mg cada dos semanas administrada mediante inyección subcutánea.

Este informe contiene la información disponible en VALTERMED a fecha 31 de diciembre de 2021.

¹ Protocolo farmacoclínico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes adultos en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica_grave_adultos.pdf [acceso: 20/01/2022]

2. REGISTRO POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

El protocolo fue puesto en producción en VALTERMED el 01/02/2020.

A fecha de 31 de diciembre de 2021 existen registrados en VALTERMED 3.033 pacientes con DA grave.

En la figura 1 se recogen el número de pacientes registrados en VALTERMED hasta el 31 de diciembre de 2021, desglosados por Comunidad Autónoma (CA).

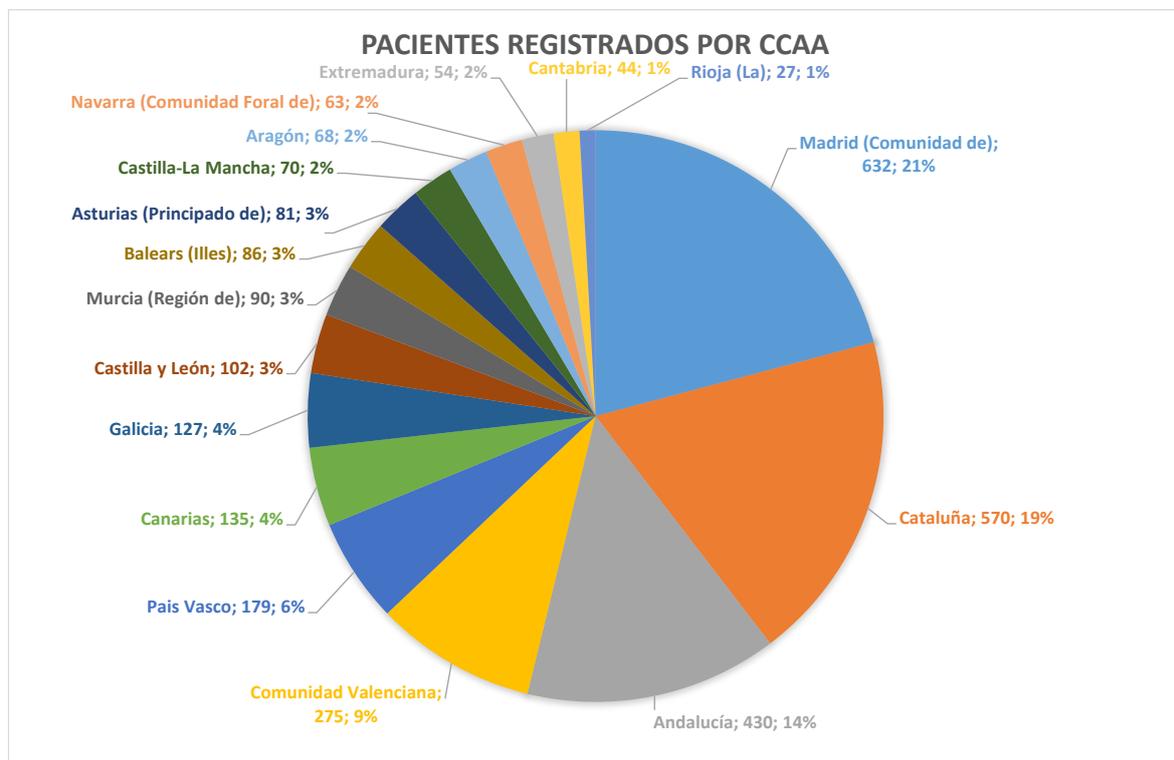


Figura 1. Nº pacientes registrados con DA grave por CA

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES REGISTRADOS EN VALTERMED

Existen 3.033 pacientes registrados con DA grave en VALTERMED. En la tabla 1 están recogidas las características basales y las puntuaciones iniciales de estos pacientes.

Tabla 1. Características basales de los pacientes registrados con DA grave

Características/variables	Nº/Puntuación
Varones	1.782 (58,7%)
Mujeres	1.251 (41,3%)
Edad, años mediana (rango)	37 (6-95)
Edad, años media (DE)	38,8 (\pm15,5)
Menores de 18 años	111 (3,7%)
Puntuación EASI (mediana)	29 (0-72)
Puntuación EASI (media)	31,8\pm11,0
Puntuación PAG/IGA (mediana)	4 (0-4)
Puntuación PAG/IGA (media)	3,7\pm0,50
Puntuación BSA (%) (mediana)	50 (0-100)
Puntuación BSA (%) (media)	48,7\pm23,5

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

4. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

A continuación, se incluyen aquellas variables de los pacientes para las que se ha registrado información en VALTERMED y ha podido servir de base para realizar la valoración de los resultados obtenidos tras la administración de dupilumab.

Tal como se indica en el protocolo farmacoclínico, se recogerán datos de los pacientes al inicio del tratamiento y a las 16, 24 y 52 semanas.

Se considerarán pacientes respondedores aquéllos que a las 16 semanas cumplan con los siguientes resultados (ambos) y éstos se mantengan en las mediciones a las 24 y 52 semanas:

- Pacientes que alcancen el EASI-50 respecto a su valoración inicial basal y
- Reducción en el PGA ≥ 2 puntos respecto a su valoración inicial basal.

En los pacientes que no se cumplan las variables anteriores se les considerará no respondedores y será interrumpido su tratamiento.

A fecha 31 de diciembre de 2021 se han registrado 3.033 pacientes de los que 111 son menores de 18 años (3,7%)

Se ha iniciado tratamiento en 2.792 pacientes (un 92,1% de los pacientes registrados), de los cuales 89 son menores de 18 años (3,2%).

En la figura 2 se indican los tratamientos iniciados por meses.

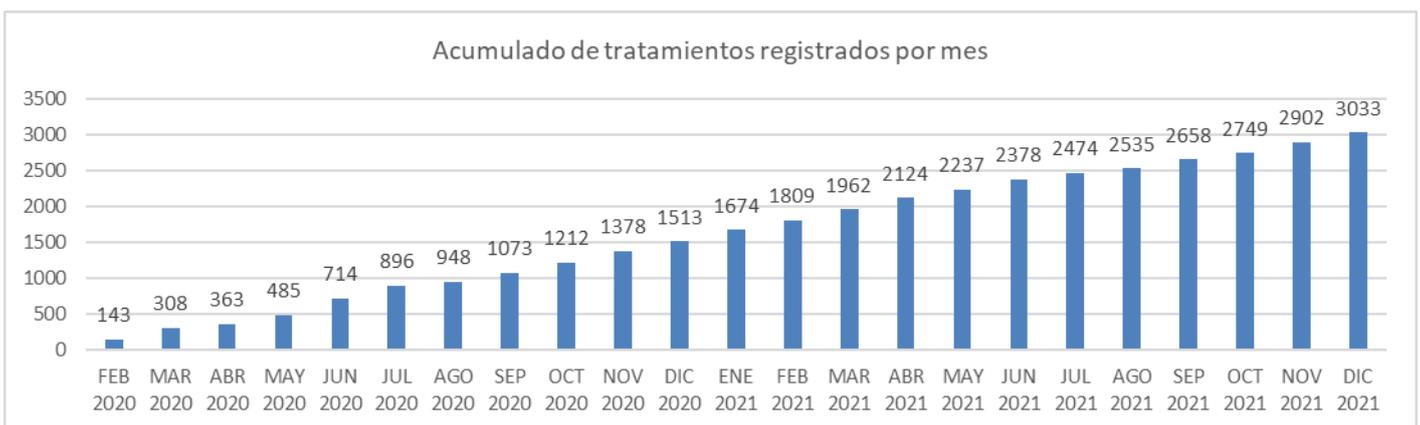


Figura 2. Nº de tratamientos iniciados por meses

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

a. RESULTADOS DE SEGUIMIENTO A LA 16, 24 Y 52 SEMANAS

Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 16:

De los 2.792 pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento, se han medido los resultados a las 16 semanas en 2.092 (74,9%), de los cuales 1.873 cumplen ambos criterios de mejora (89,5%), figura 3.

De estos 2.792 pacientes 89 son menores de edad (3,2%). Se han medido los resultados a las 16 semanas solamente en 62 de ellos (69,7%), de los cuales 50 cumplen ambos criterios de mejora (80,6%), figura 4.



Figura 3. Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 16, porcentajes de respuesta.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

*Se dispone de datos del 74,9% de los pacientes con tratamiento iniciado o 69,0% de los pacientes registrados (N=2.092).



Figura 4. Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 16, porcentajes de respuesta en <18 años.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

*Se dispone de datos del 69,7% de los pacientes menores de edad con tratamiento iniciado o 55,9% de los pacientes menores de 18 años registrados (N=62).

Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 24:

De los 1.744 pacientes en los que se ha medido la respuesta en la semana 24 (62,4% de los pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento), 1.671 son respondedores (mantienen la mejora con respecto al tramo anterior (95,8%), figura 5.

Solamente se han medido los resultados en la semana 24 en 48 menores de 18 años. De estos 48 pacientes, 43 cumplen ambos criterios de mejora (89,6%), figura 6.

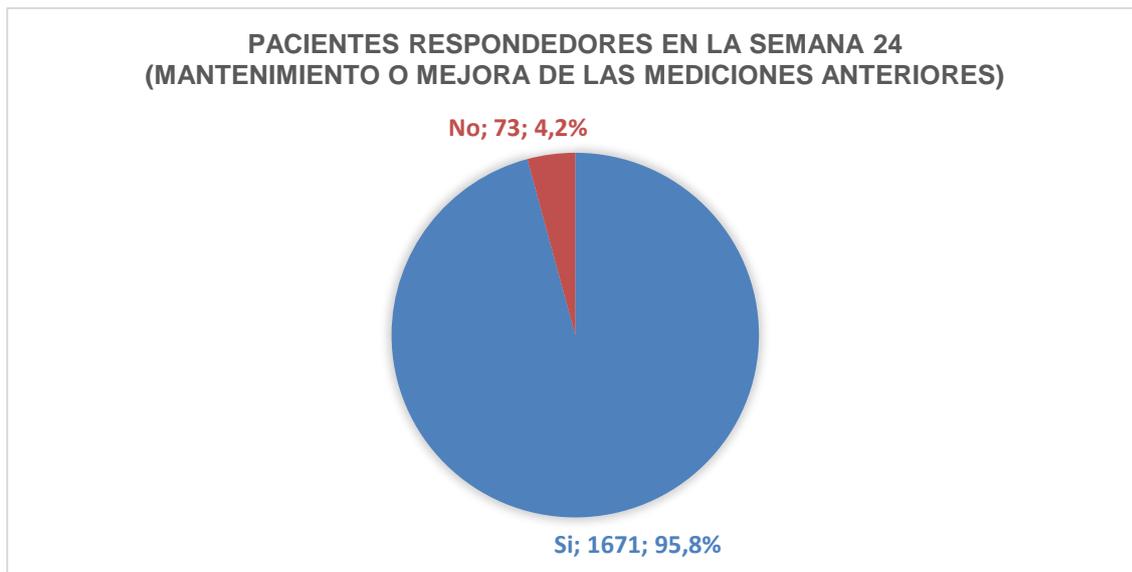


Figura 5. Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 24, porcentajes de respuesta.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

*Se dispone de datos del 62,5% de los pacientes con tratamiento iniciado o 57,5% de los pacientes registrados (N=1.744).

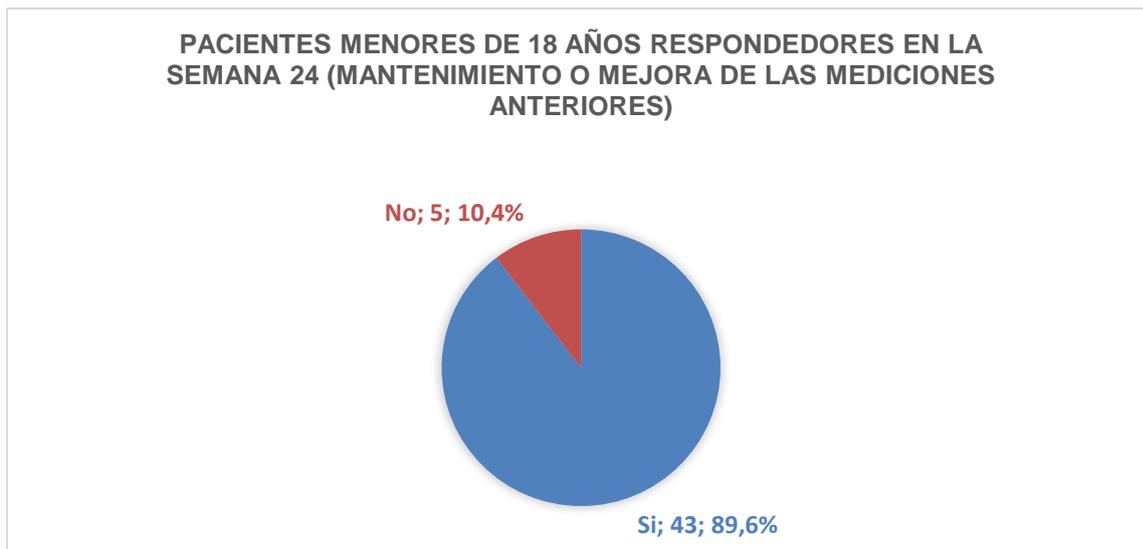


Figura 6. Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 24, porcentajes de respuesta en < 18 años.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

*Se dispone de datos del 53,9% de los pacientes con tratamiento iniciado o 43,2% de los pacientes registrados (N=43).

Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 52:

De los 935 pacientes en los que se ha medido la respuesta en la semana 52 (33,5% de los pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento), 871 son respondedores (93,2%), figura 7.

De estos 935 pacientes, 12 son menores de edad (1,3%), de los cuales 10 son respondedores (83,3%), figura 8.

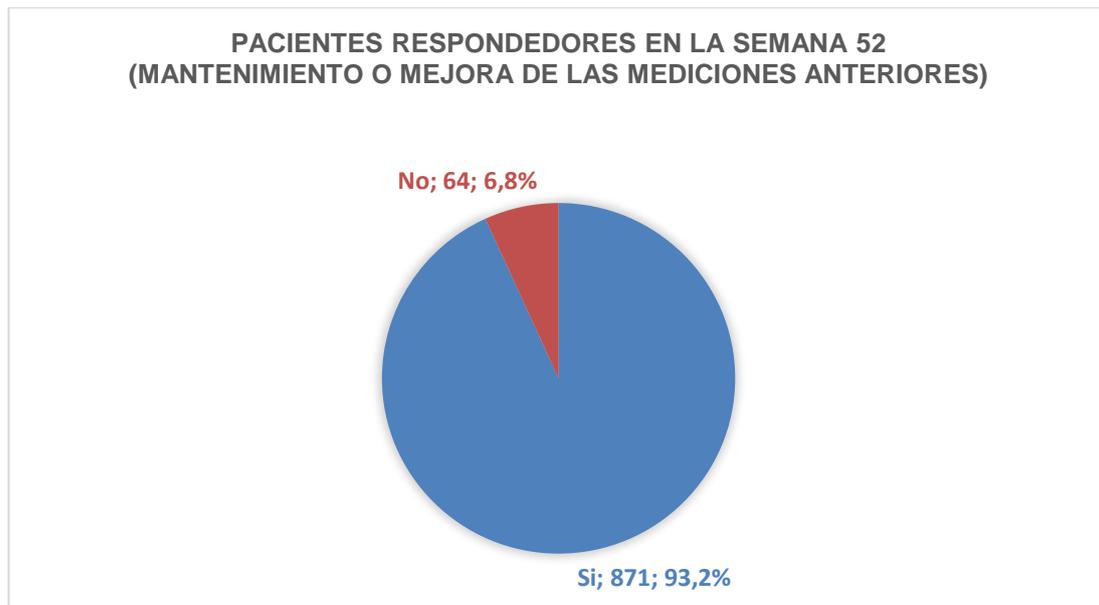


Figura 7. Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 52, porcentajes de respuesta.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad
 *Se dispone de datos del 33,5% de los pacientes con tratamiento iniciado o 30,8% de los pacientes registrados (N=935).

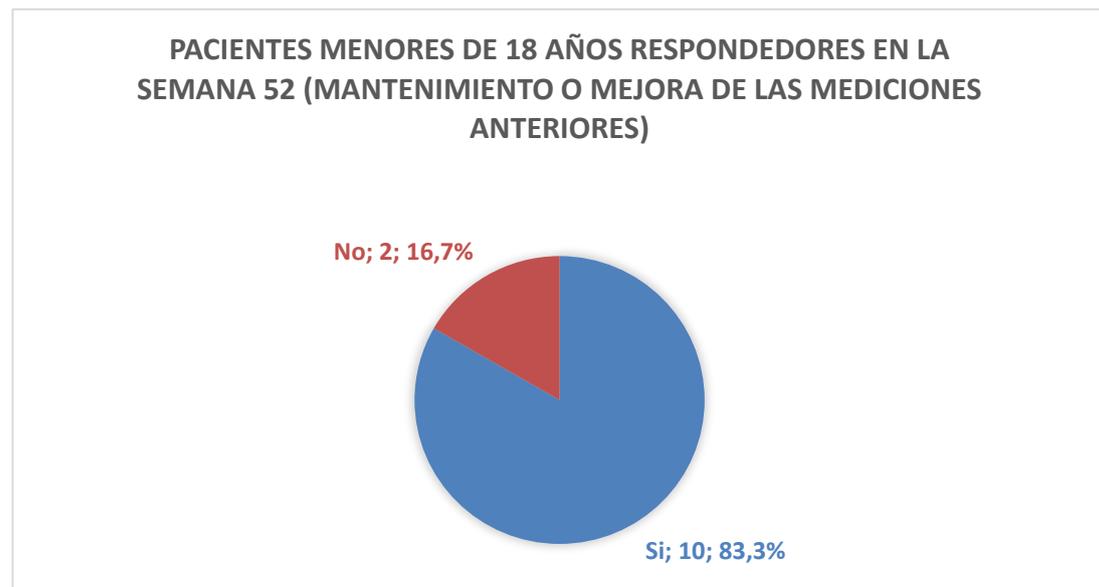


Figura 8. Resultados del tratamiento con dupilumab en la semana 52, porcentajes de respuesta en < 18 años.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad
 *Se dispone de datos del 13,5% de los pacientes con tratamiento iniciado menores de 18 años o 10,8% de los pacientes registrados menores de 18 años (N=12).

b. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE RESULTADO

Se han medido las puntuaciones EASI y PGA/IGA de los pacientes para registrar su evolución.

Las medias de ambos resultados se muestran en la figura 9 y en la tabla 2. Hay que tener en cuenta que las medidas de la semana 52 solamente corresponden a 935 pacientes.

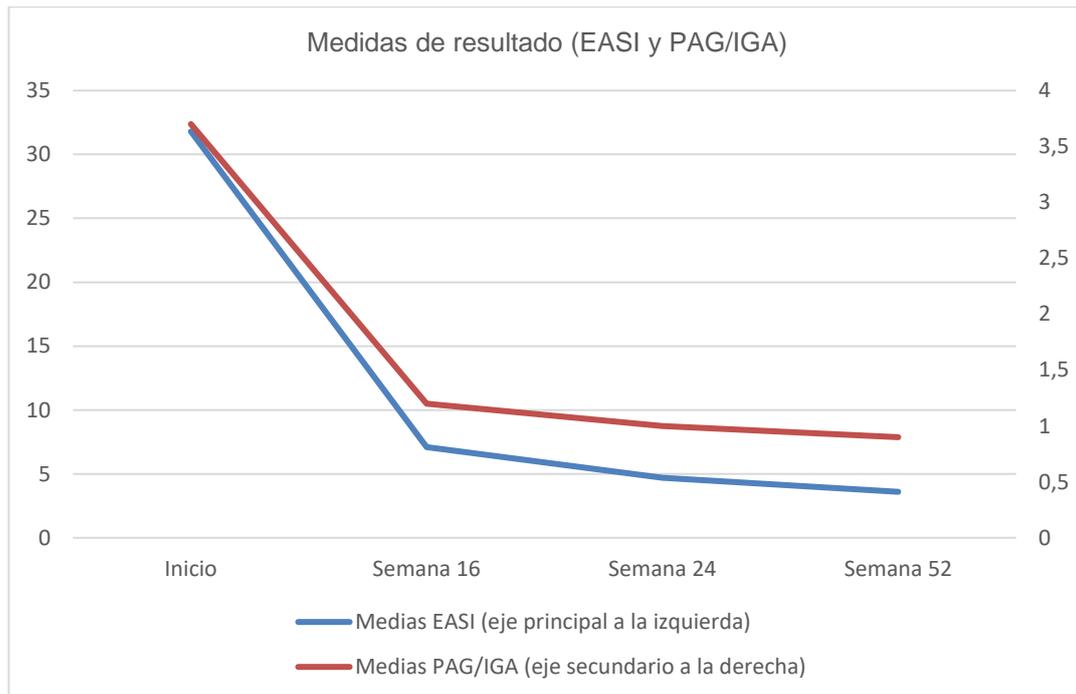


Figura 9. Evolución puntuaciones medias EASI y PAG/IGA desde el inicio del tratamiento hasta la semana 52

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

Tabla 2. Evolución de puntuaciones medias EASI y PAG/IGA

	En el total de participantes registrados		En los menores de 18 años registrados	
	Medias EASI (DE)	Medias PAG/IGA (DE)	Medias EASI (DE)	Medias PAG/IGA (DE)
Basal	31,8 (11,0)	3,7 (0,5)	29,0 (10,8)	3,7 (0,5)
Semana 16	7,1 (7,2)	1,2 (0,7)	7,2 (7,8)	1,4 (0,7)
Semana 24	4,7 (5,1)	1,0 (0,7)	6,0 (6,8)	1,2 (0,8)
Semana 52	3,6 (4,7)	0,9 (0,6)	8,3 (14,6)	1,4 (1,00)

En el caso de los menores de 18 años, los resultados son muy similares a los de la población en general hasta la semana 16; si bien en la semana 24 empiezan a empeorar obteniendo en la semana 52 peores resultados (figura 10 y tabla 2). Estos resultados, especialmente a partir de la semana 24, carecen de valor interpretativo ya que el número de participantes en este subgrupo es muy pequeño (por el momento disponemos de datos de 62 ,48 y 12 pacientes a las 16, 24 y 52 semanas, respectivamente).

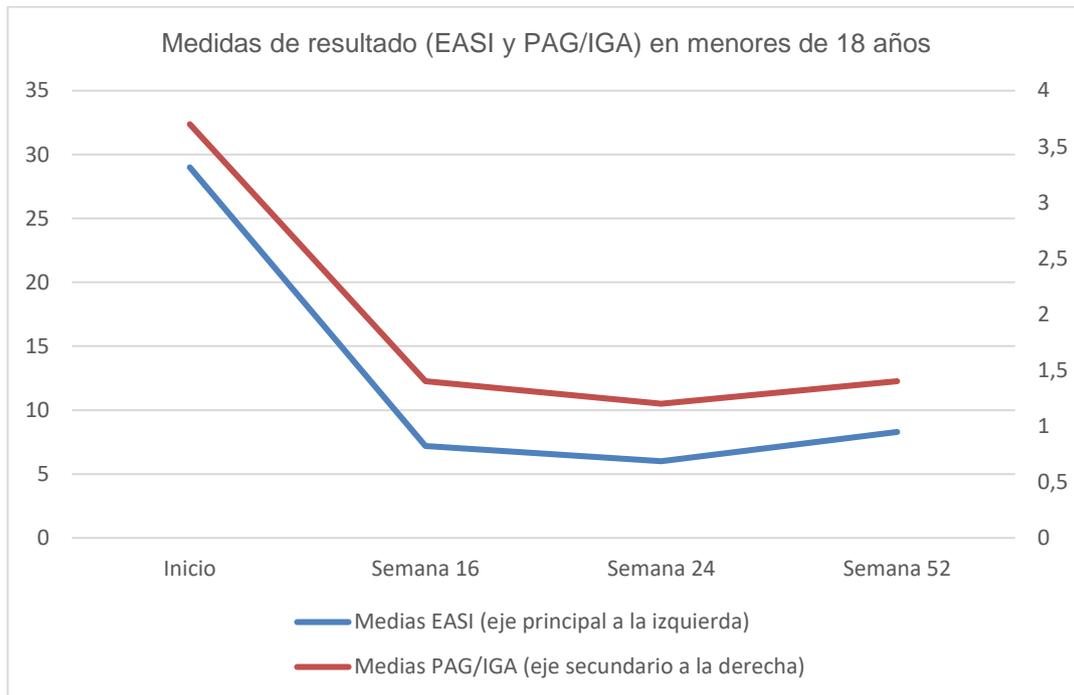


Figura 10. Evolución puntuaciones medias EASI y PAG/IGA desde el inicio del tratamiento hasta la semana 52 en menores de 18 años

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

c. TRATAMIENTOS SUSPENDIDOS

De los 2.792 tratamientos iniciados se han suspendido definitivamente 119 de ellos (4,3%):

- *45 en el primer tramo de 0-16 semanas:* 4 por efectos adversos graves, 1 por embarazo, 1 por falta de adherencia al tratamiento, 1 por incompatibilidad con comorbilidades, 10 por intolerancia al tratamiento, 22 por falta de respuesta al tratamiento, y 1 por traslado o cambio de domicilio. En 5 pacientes no se notificó la causa en VALTERMED.
- *33 en el segundo tramo de 17-24 semanas:* 3 por efectos adversos graves, 1 por incompatibilidad con comorbilidades, 4 por intolerancia al tratamiento, 18 por falta de respuesta al tratamiento, 1 por pérdida de seguimiento. En 6 pacientes no se registró el motivo en VALTERMED.
- *23 en el tercer tramo de 25-52 semanas:* 1 por incompatibilidad con comorbilidades, 5 por intolerancia al medicamento, 8 por ausencia de respuesta al tratamiento y en 2 no se registró la causa en VALTERMED. 3 por efectos adversos graves, 5 por intolerancia al tratamiento, 14 por falta de respuesta al tratamiento, y 1 por traslado o cambio de domicilio.
- *3 en el tramo de más de 52 semanas:* 1 por falta de respuesta, 1 por incompatibilidad con comorbilidades y 1 por tratamiento con fototerapia.
- *De los 15 pacientes restantes* en los que se ha visto interrumpido el tratamiento no se registró el momento de la suspensión en VALTERMED. 7 pacientes por falta de respuesta al tratamiento, 2 por efectos adversos graves, y en 6 no se registró la causa.

En la tabla 3, se reflejan las interrupciones recogidas en VALTERMED durante el seguimiento de resultados de dupilumab hasta el 31 de diciembre de 2021.

Tabla 3. Interrupciones definitivas del tratamiento con dupilumab por tramo

Tramo (semanas)	Nº de interrupciones definitivas
0-16	45
17-24	33
25-52	23
Más de 52	3
No especificado	15

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

En el caso de los menores de 18 años, solo 2 participantes interrumpieron el tratamiento. Uno de ellos el segundo tramo de 17-24 semanas por falta de respuesta al tratamiento. En el otro paciente no se estableció el tramo de interrupción del tratamiento; el motivo fue el mismo que en el otro paciente.

d. EFECTOS ADVERSOS COMUNICADOS

Se comunicaron 331 efectos adversos graves (EEAA) graves relacionados con el tratamiento con dupilumab, distribuidos en 231 pacientes, lo que supone el 8,3% con respecto al número de pacientes que ha iniciado el tratamiento, tabla 4. Entre ellos, se comunicaron datos sobre EEAA en 7 menores de 18 años.

El grupo de EEAA más frecuente fue el de las alteraciones oculares, EEAA comunes descritos en los ensayos clínicos, presentadas en 139 pacientes (58,5%), seguido de eosinofilia en 81 pacientes (34,2%).

Respecto a los 7 menores de edad, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron eosinofilia y alteraciones oculares, presentados en 3 pacientes cada uno de ellos.

Sin embargo, estos datos deben interpretarse con mucha cautela, pues solo se poseen datos sobre la aparición o no de efectos adversos en 487 pacientes que han iniciado el tratamiento, lo que corresponde a un 17,4% de los mismos. Ello indica que no se han recogido datos en este campo en 2.305 pacientes.

Tabla 4. Pacientes con efectos adversos graves comunicados

	Efectos adversos graves comunicados	Nº pacientes afectados (% sobre el total de pacientes con datos registrados de EEAA) (N=231)
EEAA que deben registrarse	Alteraciones oculares	139 (58,6%)
	Infecciones cutáneas por virus herpes simple	25 (10,5%)
	Eosinofilia (recuento absoluto de eosinófilos mayor o igual 500mCL)	81 (34,2%)
	Cefalea	12 (5,1%)
	Cáncer	0 (0%)
	Alteraciones cardíacas	3 (1,3%)
	Alteraciones del sistema nervioso central	1 (0,4%)
	Alteraciones hematológicas	3 (1,3%)
	Otros eventos adversos	67 (28,3%)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

5. CONCLUSIONES

A fecha de 31 de diciembre de 2021, de los 3.033 pacientes registrados VALTERMED, 2.792 (92,1%) han iniciado tratamiento.

La media de edad es de aproximadamente 39 años en los pacientes registrados y de 16 años en el grupo de menores de edad (111 registrados, 89 con tratamiento iniciado).

En relación con los resultados de efectividad, los resultados a 16 semanas se miden en un 69,0% (2.092) de los pacientes registrados, entre los cuales un 89,5% (1.873) cumple con los criterios de respuesta. A las 24 semanas se han medido resultados en un 57,5% (1.744) de los participantes con una tasa de respuesta del 95,8% (1.671). Por último, a las 52 semanas se disponen de datos de 935 participantes (30,8%); de los cuales el 93,2% (871) cumple con los criterios de respuesta.

Los resultados de efectividad son un poco más bajos en el grupo de menores de 18 años (del 80,6% a las 16 semanas, del 89,6% a las 24 semanas y del 83,3% a las 52 semanas, respectivamente). No obstante, hay que tener en cuenta que el número de participantes menores de 18 es mucho menor (89 pacientes que reciben el tratamiento), y desciende en cada medición evolutiva llegando a tan solo 12 participantes a las 52 semanas. Esto hace que la interpretación de los datos en este grupo de edad posea una importante incertidumbre hasta que el número de participantes sea mayor, especialmente en el último punto de medición.

En cuanto a la seguridad, se han registrado efectos adversos graves en un 8,3 % (231) de los pacientes que han iniciado tratamiento. Sin embargo, junto a este dato debe tenerse en cuenta que solo se disponen de datos de seguridad de un 17,4% (487) de los pacientes que han iniciado tratamiento, por tanto, la interpretación de los resultados de seguridad debe ser muy cautelosa. En cuanto a los pacientes menores de 18 años, nuevamente los datos son muy escasos y por tanto su valor es todavía muy cuestionable.

En conclusión, la efectividad a las 16, 24 y 52 semanas se mantiene cerca del 90% en el conjunto global de pacientes, o bien lo supera, mientras que ocurren efectos adversos graves en un 47,4% de los pacientes con datos disponibles, que son solo el 17,4% del total de pacientes que han recibido el tratamiento. En el subgrupo de menores de 18 años el número de participantes es muy pequeño, por lo que los resultados obtenidos tanto acerca de la efectividad como de la seguridad no nos permiten realizar una interpretación adecuada. A pesar de ello, la primera medición de la respuesta apunta a una efectividad similar o ligeramente menor en comparación con el grupo de pacientes adultos.