

Dimetilfumarato: una terapia orale attuale per la psoriasi

Federico Pirro



SCUOLA DERMATOLOGICA
S E R G I O C H I M E N T I



Evento accreditato ECM

ROMA, 6 DICEMBRE 2019

**TECNOLOGIA
e INNOVAZIONE
TERAPEUTICA
in DERMATOLOGIA**

NH Collection Roma Centro Via dei Gracchi 324, Roma

Responsabili scientifici
Ketty Peris, Luca Bianchi, Maria Concetta Fagnoli

Gemelli

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore



Istituto di Dermatologia
Direttore: Prof.ssa Ketty Peris

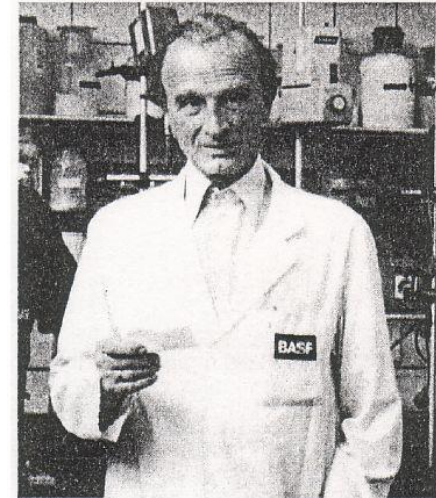
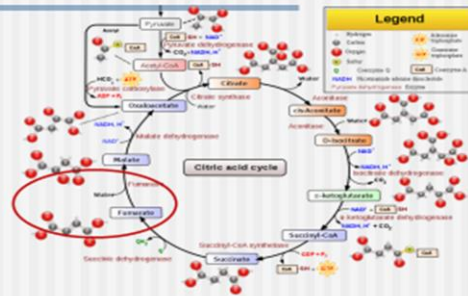
ESTERI DELL'ACIDO FUMARICO (FAEs)

Intuitive assumption of Dr. W. Schweckendiek:

Psoriasis is caused by a deficit in fumaric acid in the citric acid cycle



Dr. Walter Schweckendiek



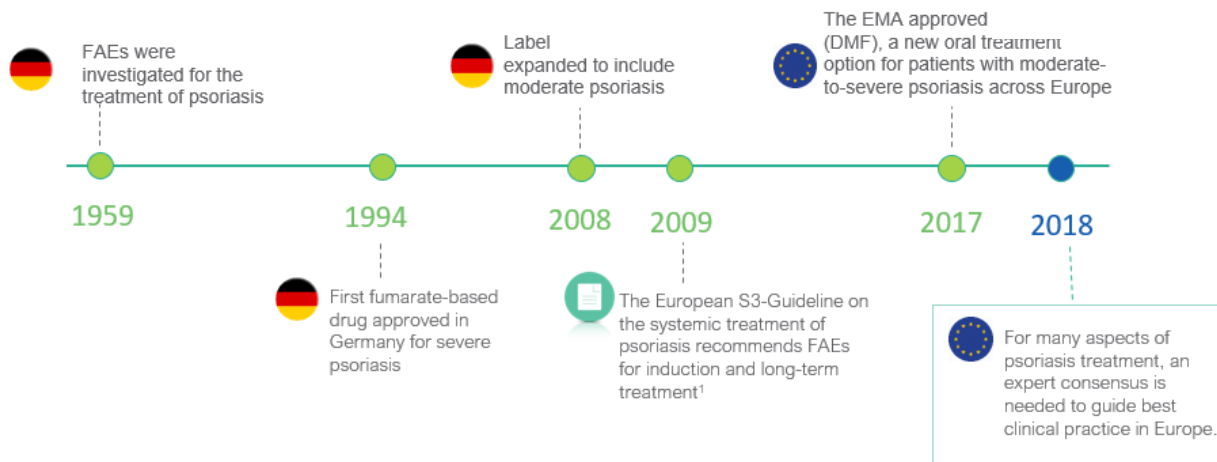
Dr. Walter Schweckendiek

privat

- Sviluppata nel 1959 da Walter Schweckendiek
- "Small molecules" con effetto immunomodulante pleiotropico
- Proprietà anti-infiammatorie e anti-ossidanti
- Utilizzati off-label tra gli anni '70 e '90.

ESTERI DELL'ACIDO FUMARICO (FAEs)

- I FAEs sono il trattamento di prima linea sistemico della psoriasi più frequentemente usato in Germania, con un'esperienza globale di trattamento di più di 220.000 anni-paziente.
- Fino a poco tempo fa, i FAEs erano autorizzati (per l'indicazione nella psoriasi) solamente in Germania, ma erano importati in molti altri paesi europei, come Paesi Bassi, UK, Irlanda, Austria e Italia.



FAEs IN COMBINAZIONE e DIMETILFUMARATO

	FAEs combination		DMF	
	(mg)		(mg)	
DMF	30	120	30	120
MEF, Sale di Ca	67	87	-	-
MEF, Sale di Mg	5	5	-	-
MEF, Sale di Zn	5	5	-	-

FAEs IN COMBINAZIONE e DIMETILFUMARATO

	FAEs combination		DMF	
	(mg)		(mg)	
DMF	30	120	30	120
MEF, Sale di Ca	67	87	-	-
MEF, Sale di Mg	5	5	-	-
MEF, Sale di Zn	5	5	-	-



Combination of different FAEs

- DMF (2 presentations: 30mg, 120mg)
- 3 additional MEF salts (Ca, Mg, Zn)

Long track record of efficacy and safety

DMF (2 presentations: 30mg, 120mg)

- DMF is the main active moiety within the combination of different FAEs
- Gastro-resistant tablets, same amount of DMF per tablet and dosing schedule as FAEs

FAEs IN LINEE GUIDA EUROPEE PSORIASI S3

ORIGINAL ARTICLE

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC

A. Nast,^{1,*} P. Gisondi,² A.D. Ormerod,³ P. Saiag,⁴ C. Smith,⁵ P.I. Spuls,⁶ P. Arenberger,⁷ H. Bachelez,⁸ J. Barker,⁹ E. Dauden,¹⁰ E.M. de Jong,¹¹ E. Feist,¹² A. Jacobs,¹ R. Jobling,¹³ L. Kemény,¹⁴ M. Mac-carone,¹⁵ U. Mrowietz,¹⁶ K.A. Papp,¹⁷ C. Paul,¹⁸ K. Reich,¹⁹ S. Rosumeck,¹ T. Talme,²⁰ H.B. Thio,²¹ P. van de Kerkhof,²² R.N. Wemer,¹ N. Yawalkar²³

Therapeutic recommendations

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑↑	Consensus	Evidence and consensus based
We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen.	↑↑	Consensus	Expert opinion

DMF in monoformulazione vs FAEs con Sali di MEF

La sicurezza e l'efficacia del DMF in monoformulazione sono state valutate in uno studio in doppio cieco, a 3 bracci, controllato con placebo e comparatore attivo, di Fase III condotto in pazienti con psoriasi a placche da moderata a severa (**Studio BRIDGE**).

704 pazienti sono stati randomizzati a ricevere DMF in monoformulazione, un comparatore attivo (prodotto di combinazione con lo stesso contenuto di dimetilfumarato più 3 sali di monoetilfumarato, ovvero la formulazione utilizzata per lungo tempo in Germania) e placebo in un rapporto di 2:2:1.

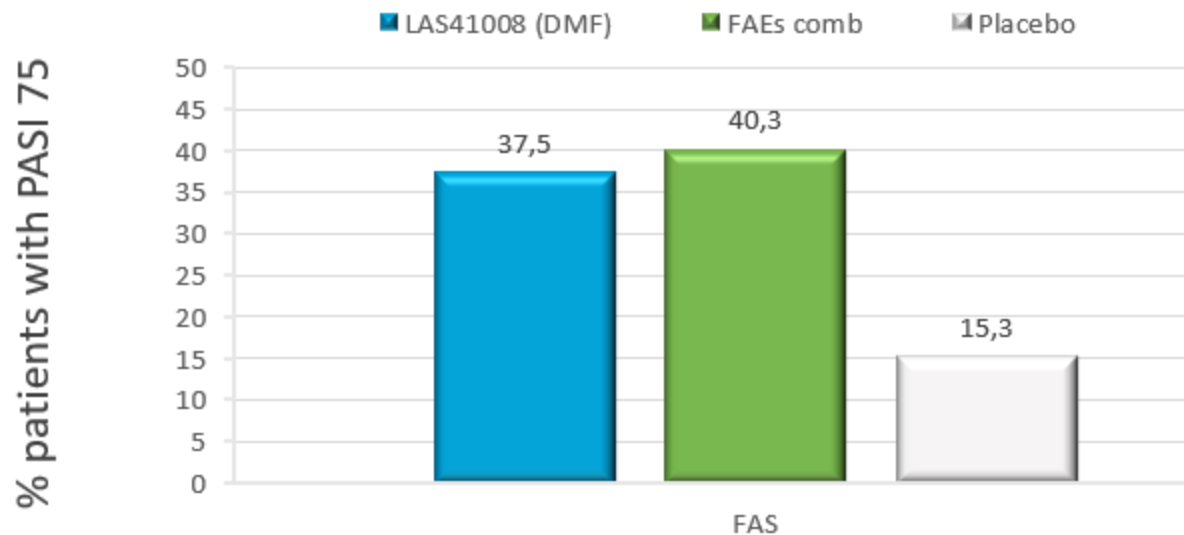
STUDIO BRIDGE: ENDPOINTS

- Superiorità di LAS41008 (DMF) vs placebo
 - in PASI 75 a 16 settimane
- Superiorità di LAS41008 (DMF) vs placebo
 - in PGA in “clear” or “almost clear” PGA (0-1) a 16 settimane
- Non inferiorità di LAS41008 (DMF) vs FAEs in combinazione
 - in PASI 75 a 16 settimane

STUDIO BRIDGE: POSOLOGIA

Settimana	Numero di compresse			Dose giornaliera totale (mg) di dimetilfumarato
	Mattino	Mezzogiorno	Sera	
DMF 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
DMF 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

STUDIO BRIDGE: PASI75



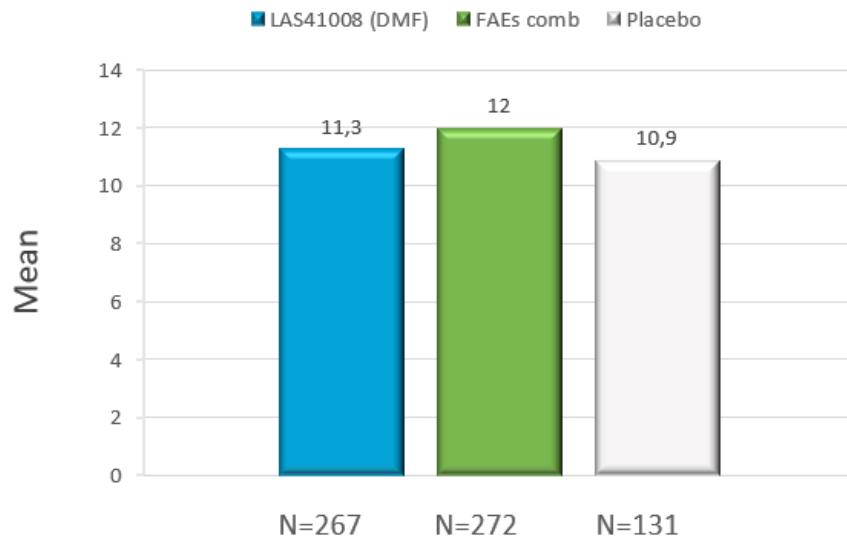
LAS41008 (DMF) vs placebo $p < 0.0001$

LAS41008 (DMF) vs FAEs combination $p = 0.0003$

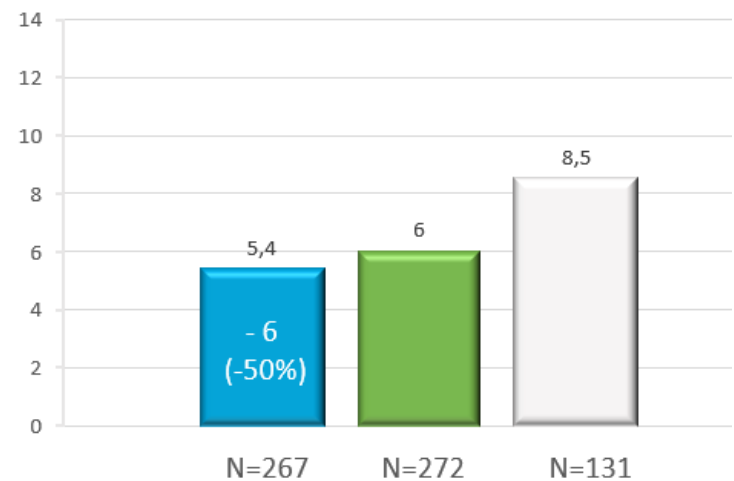
LAS41008 (DMF) was statistically superior to placebo and non-inferior to FAEs combination in PASI 75 at Week 16

STUDIO BRIDGE: DLQI

Baseline



Week 16



Miglioramento significativo del DLQI alla settimana 16 per LAS41008 (DMF) vs placebo ($p < 0.001$)

STUDIO BRIDGE: SAFETY

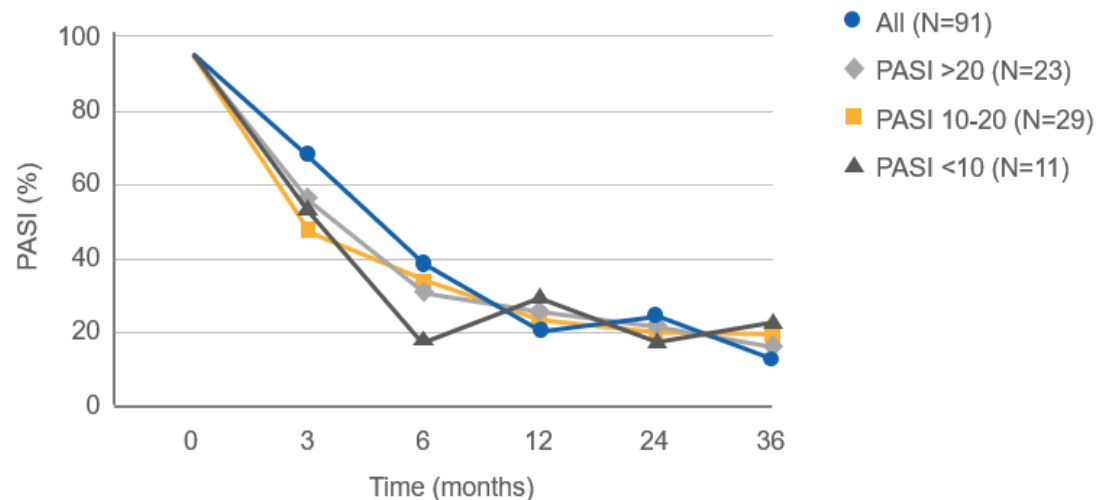
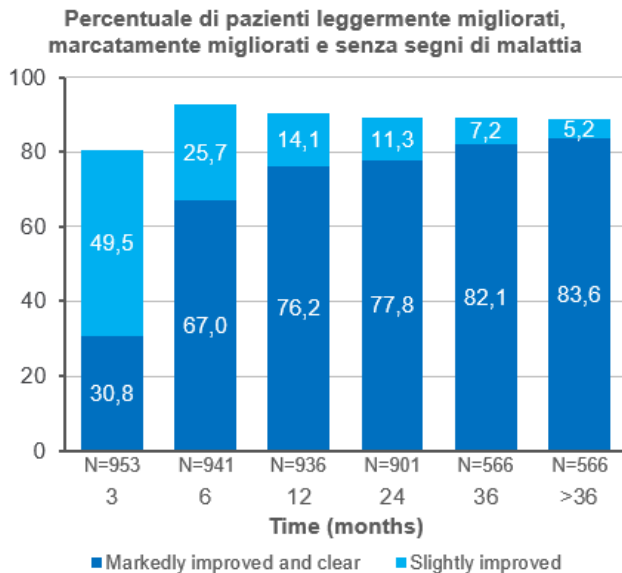
System Organ Class Preferred Term	LAS41008 (DMF) N=279	FAEs comb N=283	Placebo N=137
Gastrointestinal disorders, n (%)	175 (62.7)	179 (63.3)	41 (29.9)
Diarrhoea	108 (38.7)	113 (39.9)	23 (16.8)
Abdominal pain upper	56 (20.1)	64 (22.6)	11 (8.0)
Abdominal pain	55 (19.7)	45 (15.9)	7 (5.1)
Nausea	30 (10.8)	24 (8.5)	5 (3.6)
Flatulence	15 (5.4)	16 (5.7)	7 (5.1)
Vomiting	13 (4.7)	19 (6.7)	2 (1.5)
Vascular disorders, n (%)	62 (22.2)	51 (18.0)	5 (3.6)
Flushing	51 (18.3)	46 (16.3)	2 (1.5)
Hot flush	7 (2.5)	5 (1.8)	1 (0.7)
Blood and lymphatic disorders, n (%)	50 (17.9)	52 (18.4)	2 (1.5)
Lymphopenia (<1000/ μ l)	28 (10.0)	30 (10.6)	0 (0.0)
Eosinophilia	25 (9.0)	17 (6.0)	0 (0.0)
Leukocytosis	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.7)
Leukopenia	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.7)
Infections and infestations	44 (15.8)	50 (17.7)	25 (18.2)
Nasopharyngitis	18 (6.5)	23 (8.1)	13 (9.5)
Gastroenteritis	2 (0.7)	6 (2.1)	0 (0.0)
Bronchitis	4 (1.4)	3 (1.1)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (2.2)

CONCLUSIONI STUDIO BRIDGE

- Superiore al placebo in PASI 75 alla settimana 16
- Superiore al placebo in PGA 0-1 alla settimana 16
- Non inferiore a combinazione di FAEs in PASI 75 alla settimana 16
- Profilo di safety simile al comparatore attivo

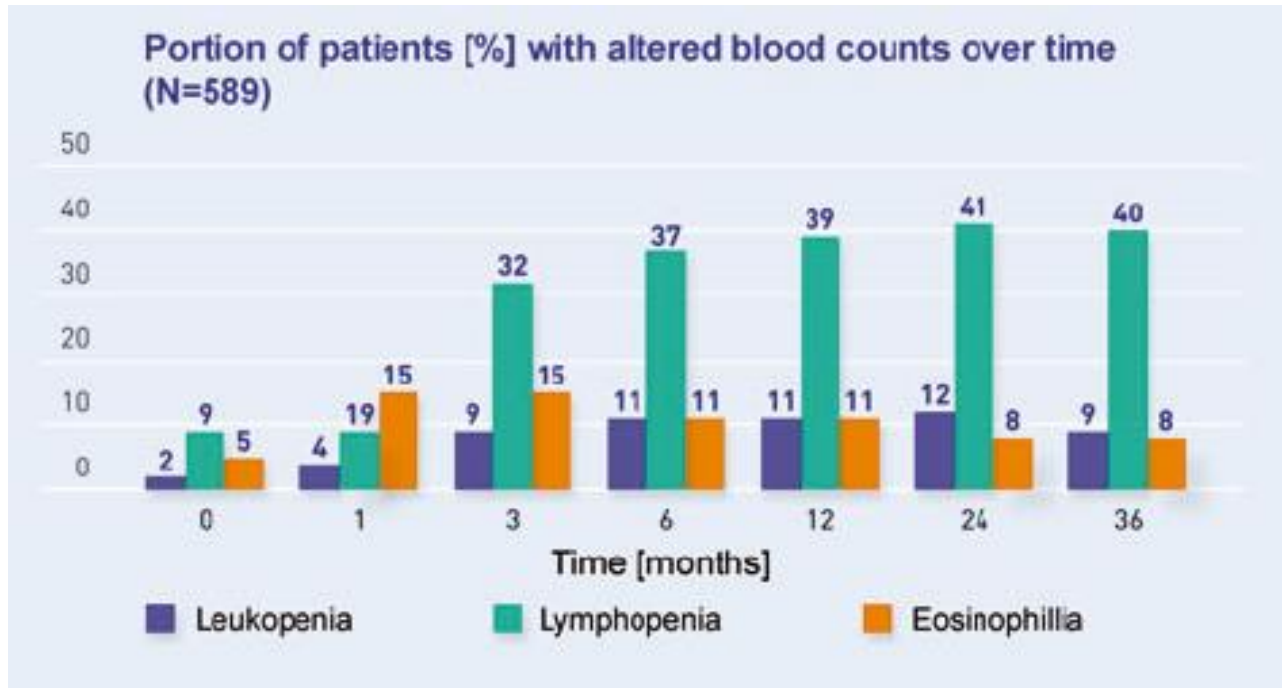
STUDIO FUTURE – DATI A LUNGO TERMINE

- Studio multicentrico cross-sectional. N= 984
- 163 centri in Germania
- Considerati trattamenti con FAEs ≥ 24 mesi in maniera continuativa o ≥ 36 mesi con interruzioni ≤ 6 mesi



La riduzione del PASI è stata indipendente dalla gravità della malattia prima dell'inizio della terapia

STUDIO FUTURE – DATI A LUNGO TERMINE



- Nel 94% dei pazienti non è stato necessario un cambio di terapia
- Solo in 16 pazienti è stata necessaria la sospensione del trattamento
- Dopo 24 mesi di terapia con FAE, al massimo il 41% dei pazienti ha avuto linfopenia ed il 12% ha avuto leucopenia

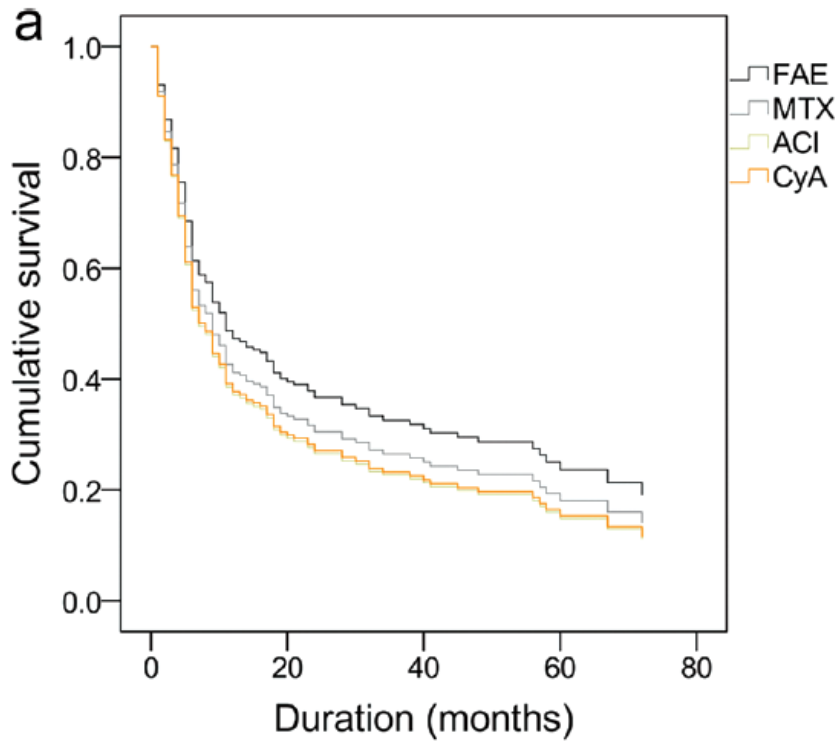
FAEs: DRUG SURVIVAL

- Analisi retrospettiva di 373 pazienti con psoriasi da moderata a grave in un singolo centro
- Il tempo medio di sopravvivenza dei farmaci era di 38,7 mesi
- Tutti i prodotti biologici, ad eccezione di infliximab, avevano tempi di sopravvivenza medi più lunghi rispetto agli agenti sistemici tradizionali

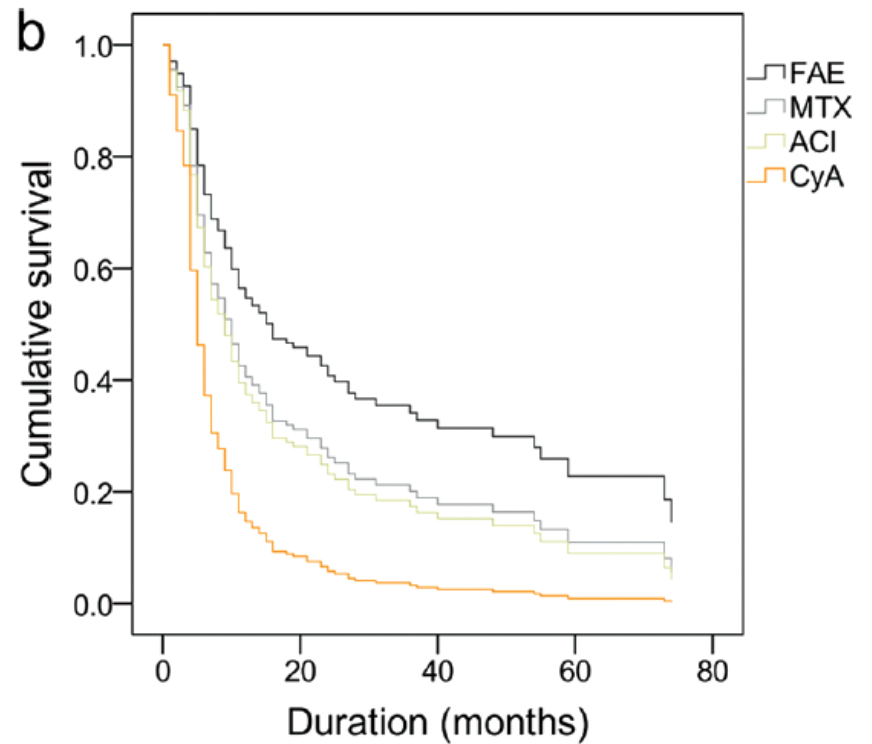
	Mean survival times (range), months
Adalimumab	56.0 (47.6-64.5)
Etanercept	44.3 (28.6-60.0)
Infliximab	29.5 (16.9-42.1)
Ustekinumab	52.9 (46.6-59.2)
FAEs	35.6 (27.8-43.5)
Methotrexate	22.3 (17.6-27.1)
Acitretin	22.6 (14.9-30.3)
Cyclosporin A	8.4 (5.8-11.0)

FAEs: DRUG SURVIVAL

FIRST-LINE USE



SECOND-LINE USE



FAEs: DRUG SURVIVAL

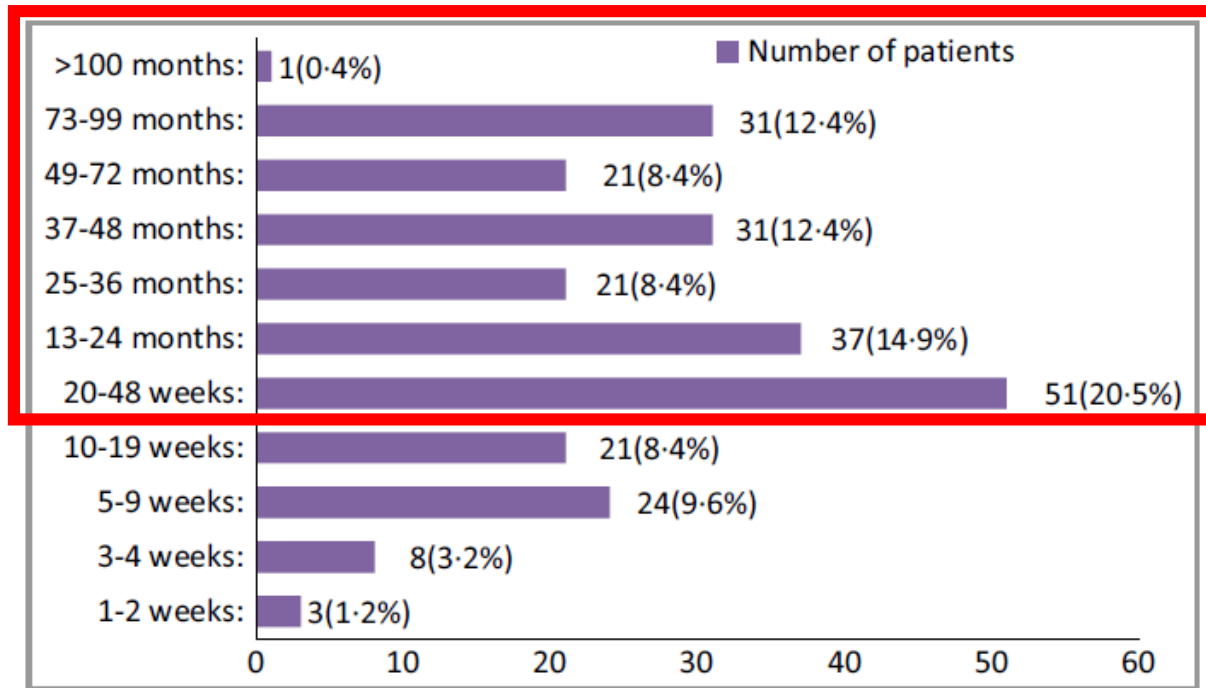


Fig 1. Length of treatment with fumaric acid esters.

FAEs: DRUG SURVIVAL

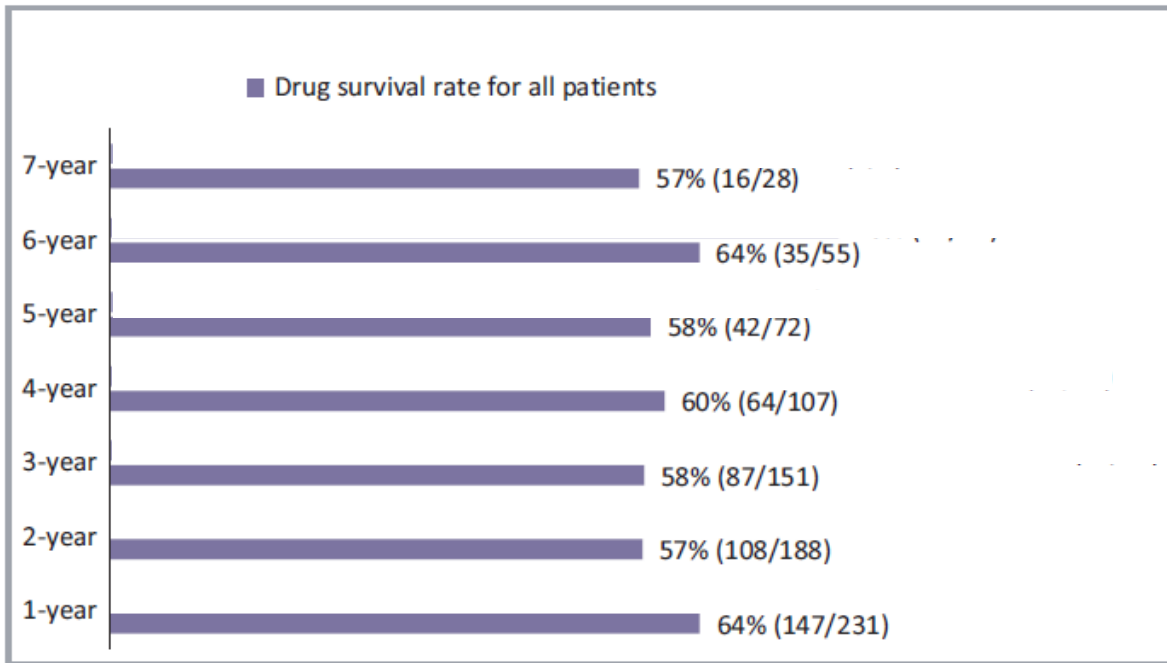


Fig 2. Drug survival rates for fumaric acid esters (FAEs).

FAEs: DRUG SURVIVAL

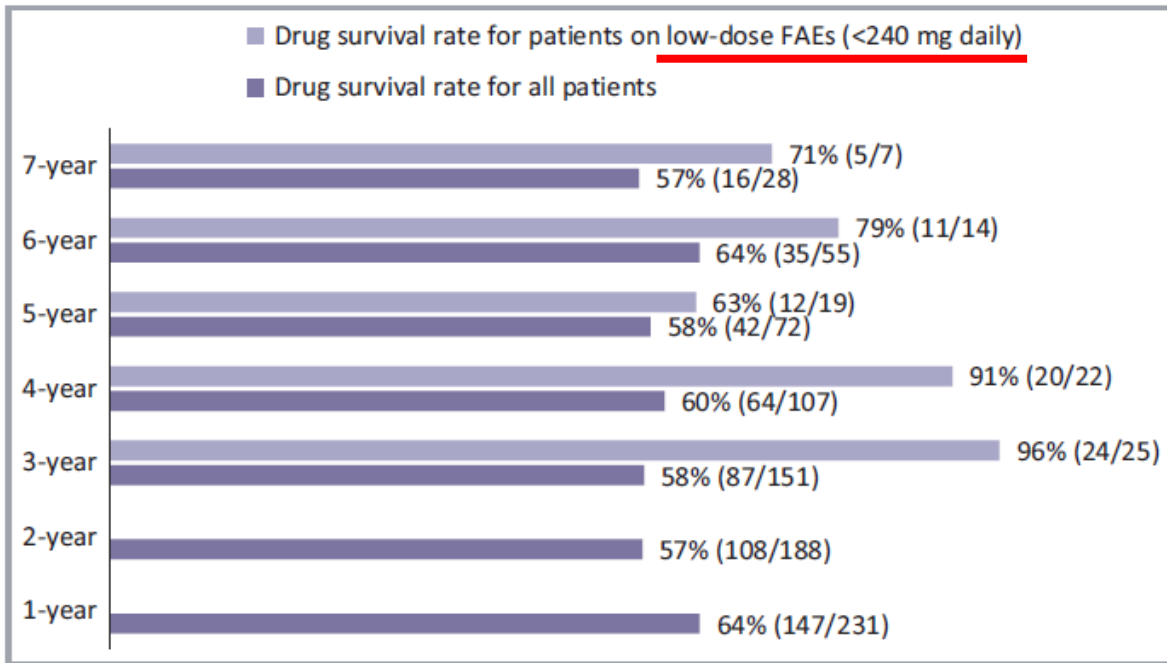


Fig 2. Drug survival rates for fumaric acid esters (FAEs).

FAEs: DRUG SURVIVAL

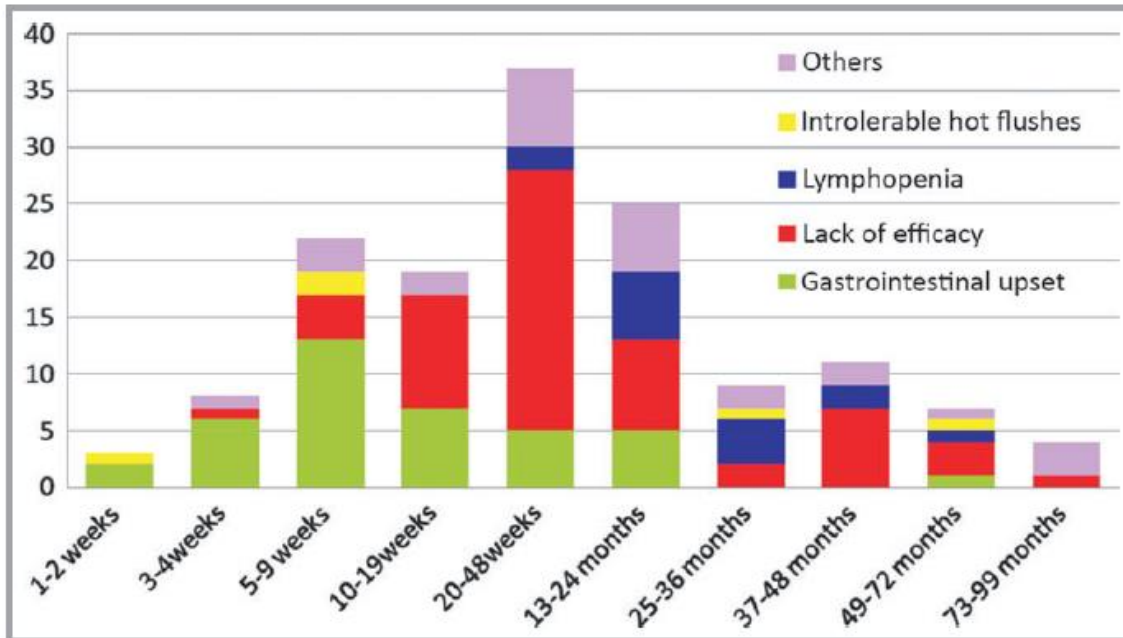


Fig 3. Reasons for discontinuation of fumaric acid esters according to length of treatment.

- Motivi principali di interruzione del farmaco: sintomi GI e mancanza di efficacia
- Interruzione più frequente nel corso del primo anno di trattamento

FAEs: TAKE HOME MESSAGES

- ❑ **Pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a severa**
 - Efficacia simile a quella del MTX (ma maggiore drug survival)
 - Possibile uso in prima linea
- ❑ **Possibilità di utilizzo in pazienti con comorbidità e terapie concomitanti**
 - Non evidenza di interazioni con altri farmaci
 - Non tossicità d'organo
- ❑ **Lenta titolazione e gestione effetti collaterali → lunga drug survival**
- ❑ **Efficacia sul prurito**
- ❑ **Meno adatti per:**
 - Pazienti affetti da artrite psoriasica
 - Pazienti in cui è richiesto un rapido onset della risposta clinica