



Equidad sanitaria

Tratamientos para la dermatitis atópica grave

28 de febrero de 2019

Ref. CE / 022019

Oficina del Comisionado
para la equidad



Alianza
General de
Pacientes

Resumen

La **dermatitis atópica (DA) moderada y grave** es una enfermedad inflamatoria de la piel, no contagiosa, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, xerosis y prurito intenso (1).

Atendiendo a su **epidemiología**, varía acorde a la etnia y el área geográfica, siendo más frecuente en los países desarrollados (1). Según las cifras proporcionadas desde la Asociación de Afectados por la DA (AADA), la prevalencia de la dermatitis atópica en España se estima en un 3,4% de la población general y un 0,08% la sufre con carácter grave (2). Su etiología es desconocida, si bien intervienen factores inmunitarios, genéticos y ambientales (3).

La gravedad de la enfermedad puede definirse en relación a diferentes escalas que miden la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Las más ampliamente aceptadas son SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), EASI (*Eczema Area and Severity Index*), IGA (*Investigator Global Assessment*) y NRS (*Numerical Rating Scale*).

Se estima que un 61% de los pacientes adultos con DA padecen al menos un tipo de comorbilidad atópica, como asma o rinitis alérgica. También se ha descrito un mayor riesgo de comorbilidades no atópicas, como otros trastornos cutáneos, ciertas enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos sistémicos o cáncer. Asimismo, **la pérdida de la barrera protectora de la piel y la desregulación del sistema inmunológico aumentan el riesgo de infecciones cutáneas, las cuales pueden ser potencialmente graves** (4).

Desde la AADA, se apunta a que el 50% de los pacientes con DA padecen **episodios de depresión o ansiedad**. En Europa, los pacientes con DA presentan un 55% de absentismo laboral debido a su enfermedad.

Los **tratamientos** actuales pueden clasificarse en diferentes niveles, atendiendo a su indicación, en emolientes, antihistamínicos, terapias tópicas antiinflamatorias, fototerapia, inmunosupresores sistémicos y tratamientos biológicos.

Ante el actual contexto clínico se pone de manifiesto la necesidad de priorizar la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos con altos niveles de seguridad y eficacia a largo plazo. **Dupilumab** es, por el momento, **la única terapia biológica con indicación autorizada**, aunque está pendiente de comercialización en España si bien si está comercializado en la mayoría de los países europeos.

La información recabada por la Oficina de este Comisionado indica una posible situación de inequidad en todo el territorio estatal, al no encontrarse disponible dupilumab para los pacientes con DA grave. Por este motivo, solicita que se gestione la disponibilidad de este nuevo medicamento, a tenor de las recomendaciones expuestas en las guías internacionales que establecen dupilumab para el tratamiento de la DA grave. Esta medida permitirá **mantener** la Equidad de los pacientes de España con respecto al resto de ciudadanos europeos.

1. Identificación sintética del problema percibido por los pacientes y sociedades científicas

El problema percibido por los pacientes es la no disponibilidad de un tratamiento específico para la DA grave en España. Por ello, desde diferentes asociaciones de afectados por la DA se pone de manifiesto la importancia de sensibilizar a la sociedad acerca de esta patología. Desde la **Asociación de Afectados por la DA (AADA)** aluden a que “hay que lograr concienciar a la sociedad, a través de la creación de una red de pacientes que entiendan qué es vivir con esta patología a diario, que luchen por sus intereses y que sea reconocida y respetada por todos”.

Otras sociedades que dan voz a esta patología son la **Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)** y el **Grupo Español en Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC)**.

El **Grupo Español de Investigación en Dermatología Psiquiátrica (GEDEPSI)** de la **Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)**, presentó el 12 de septiembre de 2018 los datos de un estudio cuyo objetivo era comprobar cómo funciona en la práctica real dupilumab en 11 pacientes adultos con DA refractarios a los tratamientos previos. En el presente estudio, se evaluó la eficacia, la seguridad, el impacto psico-social, la calidad de vida, la adherencia y la satisfacción con el tratamiento. Los resultados se compararon con los obtenidos en los ensayos clínicos del fármaco previamente publicados. Tras valorar los datos obtenidos durante el tratamiento, se comprobó que el efecto era eficaz, rápido y satisfactorio para los pacientes (5).

2. Acotación territorial de pacientes afectados

Acorde a las cifras proporcionadas desde AADA, la prevalencia de la DA grave en España se estima en un 0,08% (2).

Mientras el 85% de los pacientes desarrollan por primera vez la enfermedad antes de los 5 años con resolución espontánea durante la niñez en la mayoría de los casos, la DA puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta para un número importante de pacientes. Algunas revisiones señalan hasta el 40% de los casos (6, 7, 8).

3. Estándares de calidad en el tratamiento de la DA grave. Cuidados necesarios para el abordaje apropiado de la patología estudiada

3.1 Control de la DA grave

El abordaje terapéutico de la DA es complejo y debe estar enfocado principalmente a la restauración de la barrera cutánea, la reducción de la deshidratación, el mantenimiento del pH ácido y evitar posibles sobreinfecciones y exposiciones a diferentes fuentes alergénicas. Actualmente, no existe tratamientos curativos para la DA. Sin embargo, con el fin de aliviar la enfermedad y que mejore la calidad de vida de los pacientes, se recomiendan una serie de medidas que incluyen una adecuada hidratación y restauración de la barrera cutánea gracias a la aplicación de emolientes, medidas antibacterianas, reducción del picor y del rascado mediante determinados abordajes específicos, la aplicación de vendajes húmedos, evitar los desencadenantes de la DA y una terapia tópica antiinflamatoria adecuada. Los tratamientos antiinflamatorios se recomiendan habitualmente durante las reagudizaciones y, más recientemente, como tratamiento preventivo. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la distribución o el tipo de lesión, se seleccionará el agente farmacológico, su potencia, la duración y la frecuencia necesaria de aplicación (9).

Los tratamientos actuales de la DA pueden ser clasificados en emolientes, antihistamínicos, inmunomoduladores tópicos, fototerapia, inmunosupresores sistémicos y tratamientos biológicos (10).

Los objetivos del tratamiento de la DA son reducir los síntomas (prurito y dermatitis), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos del tratamiento, pero los pacientes con **DA grave** pueden requerir fototerapia o tratamiento sistémico con inmunosupresores convencionales o con fármacos biológicos.

Los fármacos de uso más extendido incluyen corticoides sistémicos e inmunosupresores como ciclosporina, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo.

La ciclosporina es el inmunosupresor de primera línea en España y el único con indicación autorizada; sin embargo, el período de utilización de estos fármacos debe ser de corta duración debido a su elevada toxicidad (11).

Los **tratamientos biológicos**, nuevos fármacos actualmente en desarrollo, son anticuerpos monoclonales que actúan sobre la inflamación subyacente. Presentan, además, una mayor eficacia a largo plazo con un perfil de seguridad adecuado. Dupilumab es, de momento, la única terapia biológica con indicación autorizada, que actúa inhibiendo las interleucinas IL-4 e IL-13.

De lo expuesto anteriormente, se desprende que el **manejo de las formas graves** constituye un reto terapéutico y una necesidad médica no resuelta. Se estima que más de la mitad de los adultos en Reino Unido, Alemania y Francia tienen un control pobre, con altas tasas de enfermedad no controlada en las formas graves (84,9-82,2%). La mayoría de los pacientes

con enfermedad grave reportan un alto impacto en la calidad de vida y deterioro sustancial de las capacidades para desenvolverse en el trabajo cotidiano. Las altas tasas de DA no controlada, a pesar de recibir tratamiento, sugieren que la efectividad del tratamiento existente, incluido el tratamiento sistémico inmunosupresor, es limitada (12).

3.2 Guías terapéuticas de tratamiento de la DA

La decisión de iniciar el tratamiento sistémico en los pacientes con DA se basa en la evaluación de la gravedad y calidad de vida y al mismo tiempo en la consideración del estado general de salud de forma individualizada. Las formas graves de DA son en principio candidatas a tratamiento sistémico inmunosupresor (13).

A la hora de elegir el tratamiento sistémico se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto plazo que cuenta con evidencia más sólida y el tratamiento a largo plazo, con datos limitados.

El uso de los corticoides sistémicos está limitado fundamentalmente debido a su perfil de seguridad. Tanto las guías europeas como las estadounidenses recomiendan su uso sólo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves y como un puente a otras opciones de tratamiento sistémico (14, 15, 16, 17, 18).

En la actualidad, existen guías clínicas (19) sobre DA que han incluido los tratamientos biológicos como un nuevo enfoque terapéutico. Actualmente, hay fármacos biológicos en desarrollo para la DA como Dupilumab, siendo éste el primer biológico autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, *European Medicines Agency*) para la DA. Los expertos manifiestan que estos tratamientos suponen una buena alternativa terapéutica a largo plazo, por su mayor eficacia y su buen perfil de seguridad en casos de DA grave.

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico

La indicación para dupilumab, autorizada por la **Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA)**, es el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico (20).

Acorde al **Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)** de dupilumab, éste constituye una opción adecuada para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos refractarios a medicación tópica que además presenten experiencia previa de uso de ciclosporina y respuesta insatisfactoria, o en los que el uso de ciclosporina no se considere adecuado por contraindicación o intolerancia (12).

Por otra parte, existen pacientes tratados con ciclosporina que presentan dermatitis atópica extensa, grave e incapacitante y, sin embargo, por motivos de seguridad, resulta inadecuado prolongar más el tratamiento crónico con dicho fármaco. En tales casos, los datos preliminares de seguridad con dupilumab sugieren que éste podría ser una opción adecuada.

Equidad sanitaria. Tratamientos para la dermatitis atópica grave

La eficacia y seguridad de dupilumab como monoterapia y en combinación con tratamiento corticoide tópico de potencia moderada han sido evaluadas en 3 ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO-1, SOLO-2 y CHRONOS) (21, 22).

Dupilumab ha demostrado superioridad frente a placebo en el tratamiento de la DA tanto en pacientes que inician tratamiento sistémico de novo tras fracaso al tratamiento tópico como en pacientes que han recibido tratamiento previo con ciclosporina. El inicio de la acción es rápido, con mejoría del prurito en NRS a las dos semanas de iniciar el tratamiento en una proporción significativa de pacientes.

El perfil de seguridad de dupilumab es favorable a corto y medio plazo, en línea con el perfil conocido de otros anticuerpos monoclonales.

Acorde a los ensayos clínicos realizados, dupilumab ha demostrado superioridad frente a placebo, en las covariables principales, IGA (con una diferencia en la proporción de respondedores en torno al 27-28%) y EASI (38%).

Debido al nivel de eficacia demostrado por dupilumab, incluso en pacientes con falta de eficacia o intolerancia a tratamiento sistémico con ciclosporina, o en los que ésta no está médicamente indicada, y teniendo en cuenta que su perfil de seguridad parece aceptable, dupilumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave en los que está indicado el tratamiento sistémico.

5. Diagnóstico de nivel de equidad sanitaria o desviación identificada

Habida cuenta de la información recabada por la Oficina de este Comisionado acerca del beneficio de dupilumab en DA grave, en España se plasma una posible situación de **triple inequidad (territorial, social y farmacológica)** al no encontrarse disponible en nuestro país para los pacientes que cursan con las formas más graves de la enfermedad.

La **inequidad territorial** en nuestro país se confirma al haberse comercializado dupilumab en 13 países europeos, lo cual resulta un agravio para los ciudadanos españoles. Si unimos el hecho de que sujetos extranjeros con residencia en España tienen la posibilidad de acceder a dupilumab, esta **inequidad social** se acentúa considerablemente.

Por otra parte, la **inequidad farmacológica** se manifiesta al negarse la comercialización en España del primer biológico para la DA grave, mientras ya existen terapias biológicas comercializadas frente a otras enfermedades dermatológicas con menor o igual impacto en la vida de los pacientes. En el caso de la psoriasis, hay 5 tratamientos biológicos autorizados en España y uno de ellos muy recientemente; en cambio, para DA grave no hay ninguno.

6. Propuesta de corrección

Las organizaciones de pacientes dermatólogos especializados en la DA constatan la no disponibilidad de dupilumab para el tratamiento de la DA grave en nuestro país. Una vez disponible el medicamento, hay que permitir que se asegure su uso en pacientes con DA grave, donde está especialmente recomendado por el IPT e indicado en ficha técnica. Entendiendo el actual entorno y la sensibilidad que debe tenerse desde la administración para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario, este comisionado entiende que se tomen las medidas oportunas para asegurar un uso adecuado. El precio y reembolso deberá ajustarse a las necesidades de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, no siendo objeto de especial interés por esta oficina el contenido de la aprobación del precio y reembolso de dupilumab. No obstante, y tras la evidencia que muestra este informe, asegurar el uso de dupilumab en los casos de DA grave permitiría que el impacto económico fuese ajustado a las necesidades terapéuticas de los pacientes afectados, ya que **en este grupo de pacientes no hay alternativas terapéuticas eficaces a día de hoy.**

Por este motivo, este Comisionado solicita que se proceda a la aprobación y el adecuado reembolso de dupilumab, siguiendo las recomendaciones de las guías terapéuticas internacionales que establecen su indicación para el tratamiento de la DA grave.

Esta medida permitirá **mantener la Equidad de los pacientes de España con respecto al resto de ciudadanos europeos.**

7. Propuesta de monitorización

Desde esta Oficina del Comisionado, le agradeceríamos una respuesta motivada o mantener un encuentro para analizar la situación junto a las asociaciones de pacientes con DA y los expertos dermatólogos.

Bibliografía

1. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1347-58.
2. AADA - No te rasques [Internet]. [citado 4 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.noterasques.org/dermatitis-atopica>
3. Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S. et al. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1226-31.
4. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012;1(1):29-38.
5. Academia Española de Dermatología y Venereología. Disponible en: <https://aedv.es/la-dermatitis-atopica-se-actualiza-congreso-la-eadv/>
6. Silvestre JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88.
7. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sánchez L, Sastre J. Prevalence of severe atopic dermatitis in adults in three areas of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):195-197.
8. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132-8.
9. Sala-Cunill A, Lazaro M, Herráez L. et al. Basic Skin Care and Topical Therapies for Atopic Dermatitis: Essential Approaches and Beyond. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(6): 379-391.
10. Sendagorta E, de Lucas R. Tratamiento de la dermatitis atópica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11(15):49-67.
11. Ficha técnica Ciclosporina: AEPMS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70994/70994_ft.pdf
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab en dermatitis atópica. MSCBS (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica.pdf>
13. Simpson EL, Bruin-Weller M., Flohr C. et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:623-33.
14. Ring J, Alomar A, Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(9):1176-93.
15. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358(14):1483-94.
16. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2):327-49.
17. Prezzano, JC, Beck, LA. Long-Term Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017; 35(3):335-49.
18. Villeneuve S, Gadkari A, Blackburn S. et al. Disease Severity and Control in Adults with a History of Moderate and/or Severe Atopic Dermatitis: Results from a Large Patient and Physician Survey in the United Kingdom, Germany, and France. Presented at the 19th Annual European International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Congress, October 29–November 2. 2016, Austria, Vienna.
19. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T. et al. EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) Part I and Part II. 2018.
20. Ficha técnica Dupilumab. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171229006/FT_1171229006.html.pdf
21. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2335-2348.
22. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-2303.



Alianza General de Pacientes

Alianza General de Pacientes

Barón de la Torre, 5 - Madrid 28043

Tel.: 91 383 43 24 Fax: 91 383 27 96

secretaria@alianzadepacientes.org

www.alianzadepacientes.org