



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-BETAMETASONA/V1/27102016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de valerato de betametasona (Betesil[®]) en psoriasis

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2016[†]

La psoriasis es una enfermedad multisistémica con un claro predominio cutáneo y manifestaciones articulares que afecta a un 2% de la población y que en más de un 90% de los casos se cronifica. La primera manifestación de psoriasis puede ocurrir a cualquier edad, aunque frecuentemente se han descrito dos picos de inicio alrededor de la segunda-tercera década de la vida y en las proximidades de los 60 años. En un 3% de los pacientes la enfermedad aparece en la infancia. Los pacientes con historia familiar de psoriasis tienden a tener un inicio más temprano de la misma en caso de aparecer.

La principal manifestación de la psoriasis es una inflamación crónica de la piel caracterizada por la presencia de placas eritematosas deformantes que pueden ser dolorosas y con frecuencia altamente pruriginosas que desembocan en importantes problemas de calidad de vida.

El curso de la enfermedad viene marcado por la cronicidad de la misma, con modificaciones acorde con el inicio o cesación del tratamiento. Presenta muy pocas remisiones espontáneas, si bien no es infrecuente la desaparición y reactivación de la misma.

La psoriasis históricamente se ha clasificado en función de sus características morfológicas (si bien en muchos pacientes los diferentes tipos pueden solaparse) en los siguientes tipos:

- Eritrodermática, caracterizada por un enrojecimiento de la piel muy intenso y extenso.
- En gotas (guttata), con pequeñas manchas rojas y rosadas en la piel.
- Inversa, con enrojecimiento e irritación de la piel de las axilas, la ingle y entre la piel superpuesta.
- Pustular, caracterizada por la presencia de ampollas blancas que están rodeadas de piel roja e irritada
- Psoriasis en placa, que suele presentar parches de piel rojos y gruesos cubiertos por escamas de aspecto plateado a blanco.

Este último tipo es el más común (>80%). El diagnóstico suele ser clínico y en la mayoría de los casos la confirmación histológica no es necesaria.

Los tratamientos para la psoriasis suelen dividirse en tres grandes grupos; sistémicos (inmunosupresores como metotrexato y ciclosporina, retinoides como acitretina y tratamientos biológicos o anti-TNF), tópicos (emolientes, corticoides tópicos, análogos de la vitamina D, retinoides tópicos, queratolíticos, preparados a base de brea de hulla y otros como tacrólimus y pimecrólimus) y fototerapia y fotoquimioterapia (PUVA). La elección entre uno y otro dependerá en gran medida de la presencia de afectación articular y extensión de la enfermedad.

Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada (que afecten a menos del 10% de la superficie corporal) se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa puede requerir tratamiento sistémico. Por otro lado, los pacientes con tratamiento sistémico generalmente también requieren la continuación de algunos tratamientos tópicos para el alivio de síntomas o para reducir las dosis de fármacos sistémicos.

BETAMETASONA VALERATO (BETESIL[®])

Betesil[®] se presenta como apósito adhesivo medicamentoso que contiene 2,250 mg de betametasona valerato (correspondiente a 1,845 mg de betametasona).

Debido a su forma farmacéutica, Betesil[®] puede ser adecuado para la psoriasis crónica en placas localizada en áreas difíciles de tratar (por ejemplo, las rodillas, los codos y la cara anterior de la tibia). El área tratada no debe exceder el 5% de la superficie corporal).

El apósito de Betesil[®] se debe aplicar una vez al día en la zona de la piel a tratar. No se debe exceder la dosis diaria máxima de seis apósitos ni el periodo máximo de tratamiento de 30 días.

Debe aplicarse un nuevo apósito cada 24 horas. También es aconsejable esperar al menos 30 minutos entre una aplicación y la siguiente.

Una vez se ha obtenido una mejora apreciable, se pueden suspender las aplicaciones y, posiblemente, continuar el tratamiento con un corticosteroide menos potente.

Farmacología

El valerato de betametasona en aplicación tópica es activo en el tratamiento de dermatosis que responden a corticosteroides, debido a su acción antiinflamatoria, antipruriginosa y vasoconstrictora, sin que sean esperables efectos corticoides sistémicos.

Los corticosteroides aplicados sobre la piel son contenidos principalmente por el estrato córneo, y sólo una pequeña parte llega a la dermis, donde pueden ser absorbidos. Sin embargo, varios factores pueden favorecer una mayor absorción: la ubicación y el área de la piel a tratar, el tipo de lesión, la duración del tratamiento y cualquier vendaje oclusivo.

Eficacia

El desarrollo clínico de Betesil[®] se basó en 9 estudios clínicos, de los que 3 de ellos proporcionan la información pivotal sobre la eficacia y seguridad del producto en psoriasis.

El estudio pivotal publicado por Pacífico (1), fue un estudio aleatorizado, prospectivo, con evaluador ciego y controlado con tratamiento activo convencional con corticoides tópicos. Se incluyeron 42 pacientes con lesiones simétricas bilaterales de psoriasis crónica en placa, de intensidad leve a moderada, es decir, con placas bien localizadas, con un área limitada de piel afectada [menos del 10% de Superficie Corporal Afectada (SCA)], con un índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI, en inglés) entre 10 y 20, y clínicamente estables durante al menos un mes previo a la inclusión. El diámetro de las lesiones podía estar comprendido 1 y 7,5 cm (tamaño del apósito) y la diferencia en el diámetro de una lesión con su contralateral no debía ser superior a 0,5 cm. Ambas lesiones debían además presentar un grado de eritema, descamación e infiltración similar.

En cada paciente se aleatorizó el tratamiento de las lesiones contralaterales simétricas. Una de ellas fue tratada con apósito de Betesil[®] y la otra con la crema de valerato de betametasona al 0,12%. El apósito debía ser cortado de acuerdo a la extensión de la

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de enero de 2016

lesión y la crema era aplicada a la dosis estándar de 0,5 cm de crema (100 mg = 0,12 mg de valerato de betametasona) por cada 4 cm².

Como criterios de evaluación de la eficacia utilizaron el índice PASI, como variable primaria, y entre las variables secundarias: el índice PASI evaluado por el paciente (Self-Assessment PASI, SAPASI en inglés), medida del trofismo cutáneo (hidratación, pH y sebo) mediante fotografías digitalizadas de las lesiones diana. Así mismo, midieron los niveles de cortisol matutino al inicio y final del estudio, así como el registro de acontecimientos adversos.

Los resultados de la puntuación del índice PASI así como del SAPASI mostraron una reducción estadísticamente significativa en la gravedad de las lesiones respecto a la evaluación basal en ambos grupos de tratamiento. En el grupo de lesiones tratadas con Betesil[®] se observó una reducción del 62% y 59%, respectivamente de la puntuación total del PASI y SAPASI, respecto a un 38% y 34% de reducción observada en las lesiones tratadas con VBM en crema (p=0,0001 y 0,0002, respectivamente).

Los resultados fueron consistentes en el resto de variables estudiadas.

El estudio pivotal 04EU/BMT06 (2), es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, con evaluador ciego, en grupos paralelos y controlados con un tratamiento activo que evaluó la eficacia y seguridad del apósito medicamento de VBM (Betesil[®]) en el tratamiento de la psoriasis crónica en placa.

Se aleatorizaron 231 pacientes para recibir VBM al 0,1% en crema (Betneval[®]) aplicado dos veces al día sobre las placas diana seleccionadas o Betesil[®], aplicado una vez al día, durante un período de 3 a 5 semanas en pacientes con psoriasis crónica en placas de intensidad leve a moderada, localizada en codos o rodillas y con menos del 10% de SCA. El tratamiento se prolongaba hasta 5 semanas en el caso de que las lesiones no se hubieran aclarado después de 3 semanas de tratamiento. Los pacientes debían tener al menos 2 placas de entre 10 cm² y 15 cm² cada una (superficie equivalente a 2 apósitos medicamentosos VBM) en la parte extensora de las extremidades.

La variable principal de eficacia fue el número de pacientes con remisión (desaparición) de las lesiones diana seleccionadas en la visita basal después de 3 semanas de tratamiento, basado en la evaluación global de la psoriasis (PGA, en inglés) y medido de forma independiente y centralizada, usando imágenes digitalizadas de las lesiones.

El análisis por intención de tratar mostró que 59 pacientes (52,68%) del brazo del apósito medicamento de VBM tuvieron una remisión de las lesiones diana (PGA = 0/1) después de 3 semanas de tratamiento frente a 34 pacientes (31,19%) del brazo de VBM en crema (p<0,001). Estos resultados fueron consistentes con los encontrados en la población por protocolo (49 pacientes (55,06%) en el brazo de Betesil[®] frente a 25 pacientes (28,41%) con Betneval[®] crema (p<0,001).

De nuevo, los resultados obtenidos fueron consistentes en el resto de variables estudiadas (variables secundarias), así como a las 5 semanas de tratamiento.

El estudio 09EU/BMT12 (3), es un estudio fase IV, multicéntrico, prospectivo, con evaluador ciego, aleatorizado en grupos paralelos y controlado con un tratamiento activo que evalúa la eficacia y seguridad del apósito medicamento con 2,25 mg de VBT (Betesil[®]) aplicado una vez al día frente a una administración al día de pomada con 50 microgramos / 0,5 mg/g de calcipotriol/betametasona (dipropionato) (Daivobet[®]) en el tratamiento de la psoriasis crónica en placa.

Se aleatorizaron 324 pacientes (165 con Betesil[®] y 159 con Daivobet[®]) con psoriasis crónica en placas de leve a moderada

(<10% SCA), con al menos dos placas bilaterales por ejemplo en rodilla y/o codo, mayor de 10 cm² y menor de 75 cm² (superficie equivalente del apósito).

Como variable principal de eficacia se eligió la medida de la Puntuación Total de Gravedad (TSS en inglés), que valora tanto los signos clínicos (enrojecimiento, eritema, descamación o engrosamiento) como los síntomas (prurito). Esta evaluación era medida por un investigador ciego en cada centro al final del periodo de tratamiento de 4 semanas.

Se analizaron las variables de eficacia primaria y secundaria, tanto en la población por intención de tratar (ITT) como en la población por protocolo (PP).

La hipótesis principal de este estudio fue la no inferioridad del apósito medicamento de Betesil[®] frente a Daivobet[®] pomada a las 4 semanas. El margen de no inferioridad se estableció en menos un punto (-1) sobre una TSS de 12 puntos. En caso de que esta no inferioridad fuera demostrada, se analizaría la superioridad de Betesil[®] frente a Daivobet[®] en TSS a las 2 semanas.

En el análisis de la variable principal (por protocolo), la media de TSS disminuyó significativamente desde la basal hasta las 4 semanas en ambos brazos de tratamiento siendo similar en ambos brazos (Betesil[®]: -4,69; IC del 95%: -5,08 a -4,30; Daivobet[®]: -4,75; IC del 95%: -5,07 a -4,44).

Las puntuaciones medias de la variable principal ajustadas por tratamiento, centro y valores basales de TSS en la semana 4 fueron 1,981 para el grupo de Betesil[®] y 1,693 para el grupo de Daivobet[®]. La diferencia entre ambos fue de -0,288 (IC del 95%: -0,610 a 0,034) mostrando así que Betesil[®] fue no inferior a Daivobet[®] en esta población por protocolo. La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa (p = 0,079). En el análisis por ITT la diferencia entre ambos brazos de tratamiento fue estadísticamente significativa (p = 0,001) en favor del grupo de Daivobet[®], si bien no superó el límite pre establecido de no inferioridad.

El análisis de las variables secundarias de eficacia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, que ocurren en aproximadamente el 15% de los pacientes tratados. Estas reacciones adversas se deben principalmente a los efectos farmacológicos del medicamento y son efectos locales en la piel del área de aplicación del apósito. No se han observado efectos sistémicos.

Las reacciones adversas notificadas de forma frecuente fueron los siguientes: atrofia cutánea, telangiectasia, pústulas, pápulas, furúnculo, eritema, prurito y erosión de la piel.

Otras reacciones adversas no observadas con Betesil[®], pero notificadas con corticosteroides tópicos son: dermatitis de contacto, hipersensibilidad, edema, púrpura, estrías atróficas, piel seca, exfoliación de la piel, fragilidad capilar, irritación de la piel, hipertrichosis, hiperestesia, dermatitis perioral, ardor o sensación de estiramiento, foliculitis e hipopigmentación de la piel.

Como con todos los corticosteroides, el uso de los mismos sobre extensas áreas del cuerpo y por períodos prolongados, así como el uso de vendaje oclusivo pueden causar una supresión temporal del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, dando lugar a hipoadrenalismo secundario e hipercortisolismo adrenal, incluyendo el síndrome de Cushing. En estas situaciones, y debido al riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda, el tratamiento se debe discontinuar de forma gradual y bajo estricto control médico.

La retirada repentina del tratamiento en pacientes con psoriasis también puede dar lugar a exacerbación de síntomas o psoriasis pustulosa generalizada.

Betesil[®] no debe administrarse en casos de tuberculosis cutánea e infecciones virales cutáneas (incluyendo pústulas vacunales, herpes zoster y herpes simplex), lesiones exudativas e infecciones cutáneas primarias causadas por hongos o bacterias, acné, rosácea, dermatitis perioral, úlceras cutáneas, quemaduras y congelaciones. Tampoco debe ser aplicado en el rostro o en menores de 18 años de edad.

DISCUSIÓN

En aquellos casos en los que la terapia sistémica no esté indicada y donde el uso tópico sea el tratamiento de elección, el apósito de Betesil[®] ha demostrado ser superior a la administración de valerato de betametasona en crema en el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placas de intensidad leve a moderada, localizada en codos o rodillas y con menos del 10% de SCA. Este efecto ha sido mostrado en dos estudios clínicos aleatorizados. Esta superioridad del apósito puede deberse a la aplicación oclusiva en la zona a tratar, lo que mejora el grado de absorción y, por tanto, la cantidad total de sustancia activa localizada en la lesión. Sin embargo, esta mayor absorción no parece tener un mayor efecto sobre la función del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, ya que tanto el perfil de 24 h del cortisol y el aumento de cortisol tras la prueba de estimulación con ACTH, no parecen modificarse tras 4 o 21 días de tratamiento en comparación con el valor basal.

El hecho de disponer de una forma farmacéutica como apósito adhesivo medicamentoso podría favorecer el cumplimiento terapéutico en pacientes con psoriasis, si bien no existen datos al respecto. Tampoco se disponen de datos de comparaciones directas con otros corticoides tópicos de potencia similar y aplicados mediante apósito oclusivo, por lo que no es posible asegurar de manera robusta que los resultados observados en los ensayos previamente descritos sean extrapolables a otras alternativas terapéuticas.

En relación al estudio en el que se comparó Betesil[®] con la combinación de calcipotriol/betametasona (dipropionato), tanto el análisis por protocolo como por intención por tratar muestran la inferioridad.

No se dispone de datos sobre su uso comparado frente a fototerapia.

CONCLUSIÓN

Betesil[®] ha demostrado ser superior al uso tópico no oclusivo de valerato de betametasona al 0,1% en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas de intensidad leve a moderada, con menos del 10% de superficie corporal afectada.

Betesil[®] ha demostrado ser no inferior a la combinación de calcipotriol/betametasona en el tratamiento a 4 semanas de la psoriasis crónica en placas de leve a moderada.

No hay datos que comparen Betesil[®] con otros corticoides tópicos aplicados en parche oclusivo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre este medicamento y las alternativas disponibles se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Pacifico A, Daidone R, Peris K. A new formulation of an occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% in the treatment of mild to moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Feb;20(2):153-7.
2. Naldi L, Yawalkar N, Kaszuba A, Ortonne JP, Morelli P, Rovati S, Mautone G. Efficacy and safety of the Betamethasone valerate 0.1% plaster in mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: a randomized, parallel-group, active-controlled, phase III study. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Jun 1;12(3):191-201.
3. Ortonne J-P, Esposito M., Chimenti S et al. Betamethasone valerate dressing is non-inferior to calcipotriol–betamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicentre trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep; 28(9): 1226–1234.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.