

# EL SIGUIENTE NIVEL

para el tratamiento en esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)

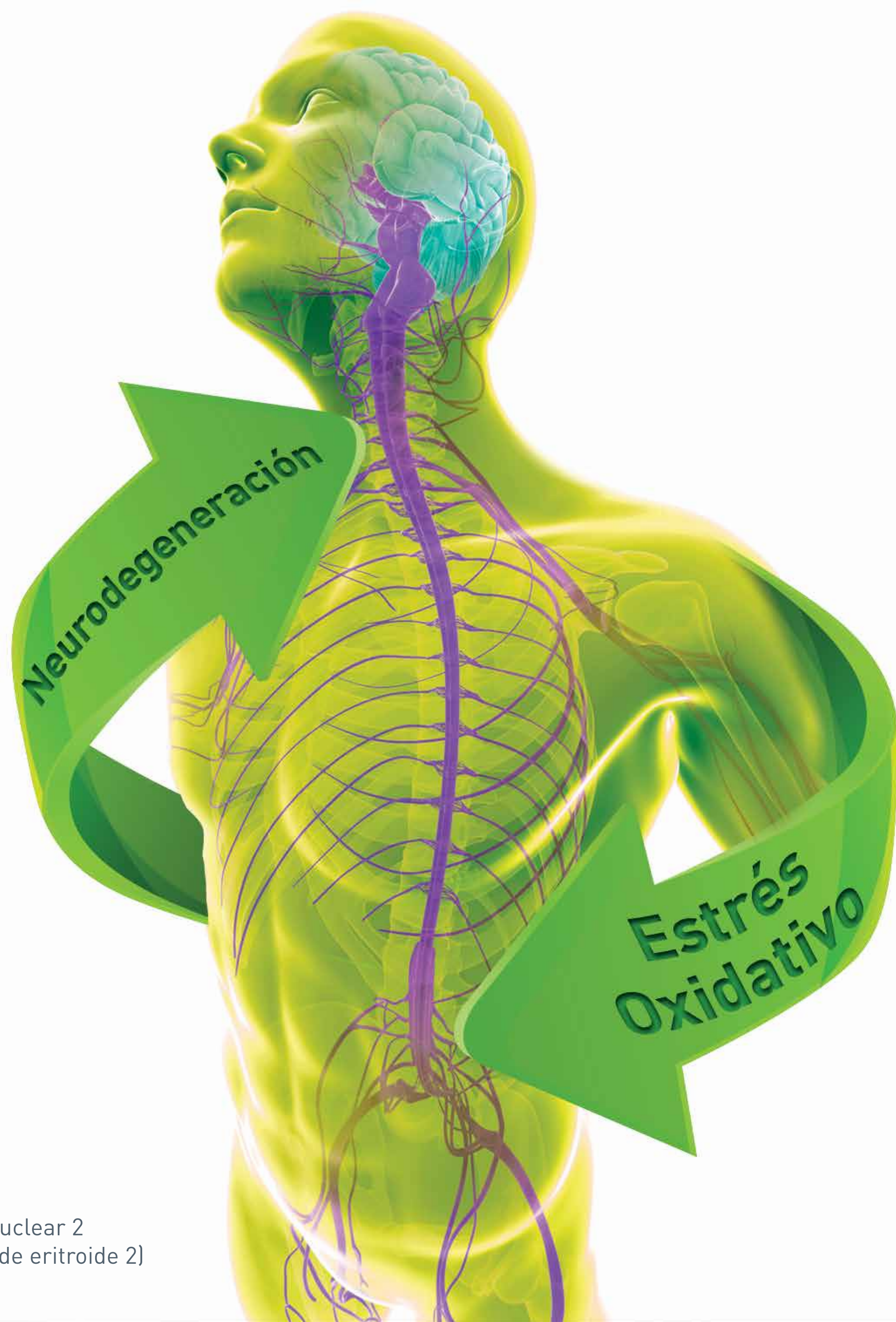


Donde la eficacia, seguridad y conveniencia  
de la dosis oral se unen.

 **Tecfidera**<sup>®</sup>  
dimetilfumarato



# Mecanismo de lesión en la EM



- La esclerosis múltiple (EM) es un **trastorno inflamatorio crónico del sistema nervioso central** que resulta en la desmielinización, lesión axonal y degeneración <sup>1-2</sup>
- La inflamación acompañada de **estrés oxidativo** conduce a **neurodegeneración** <sup>2</sup>
- La vía del Nrf2\* **mantiene** la homeostasis óxido-reducción por lo que es un blanco potencial para **modular** la **neuroinflamación** <sup>2</sup>

\* Factor nuclear 2  
(derivado de eritroide 2)



# TECFIDERA<sup>®</sup>, doble mecanismo de acción

TECFIDERA<sup>®</sup> tiene un **novedoso** doble mecanismo de acción **antiinflamatorio** y **neuroprotector**<sup>1</sup>

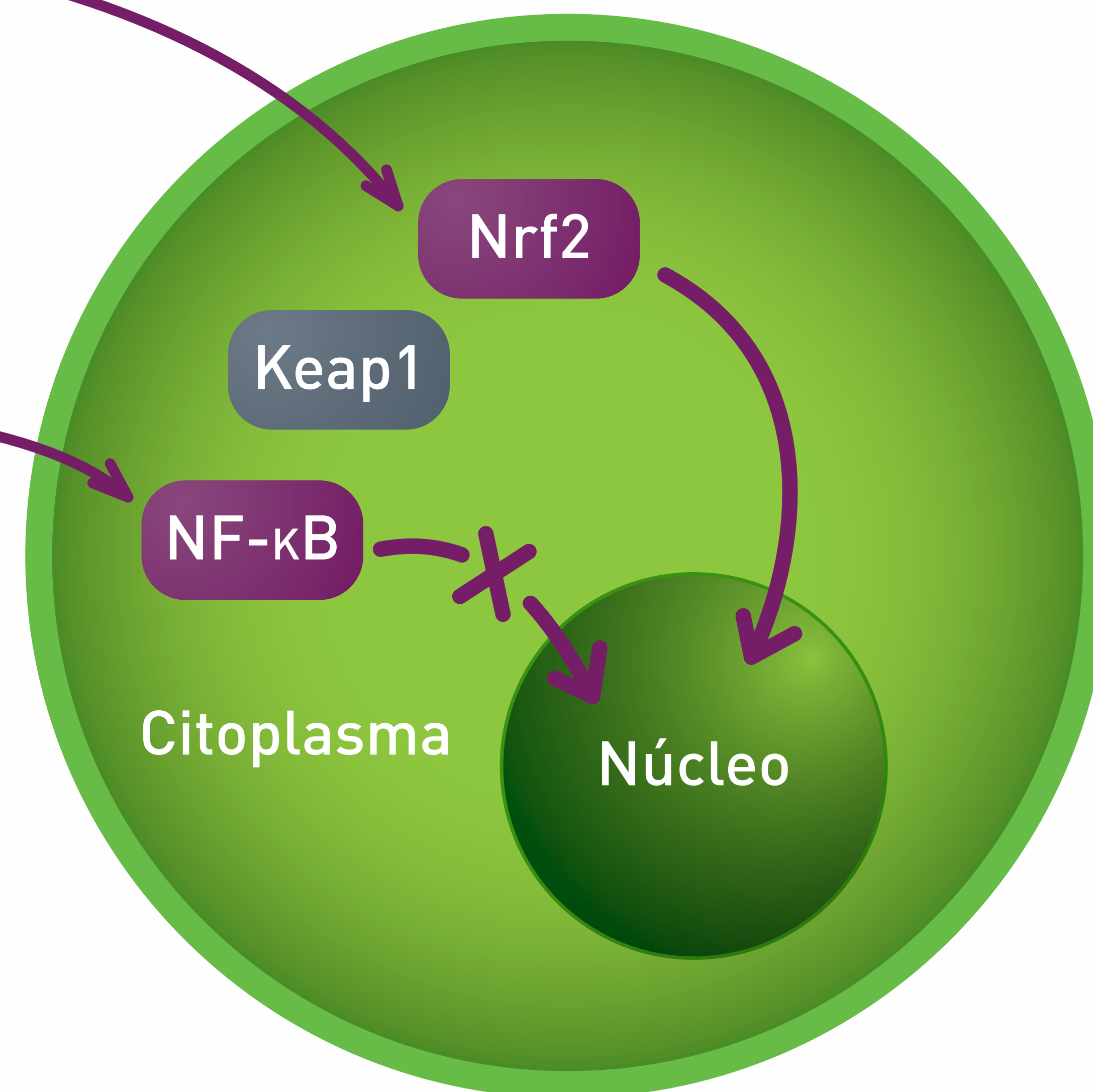
## Efecto neuroprotector

Activa la vía antioxidante Nrf2<sup>1</sup>

- **TECFIDERA<sup>®</sup>** se une a Keap1 y la separa del Nrf2
- Nrf2 se introduce al núcleo y se inicia la respuesta antioxidante
- Efecto antioxidante

## Efecto antiinflamatorio

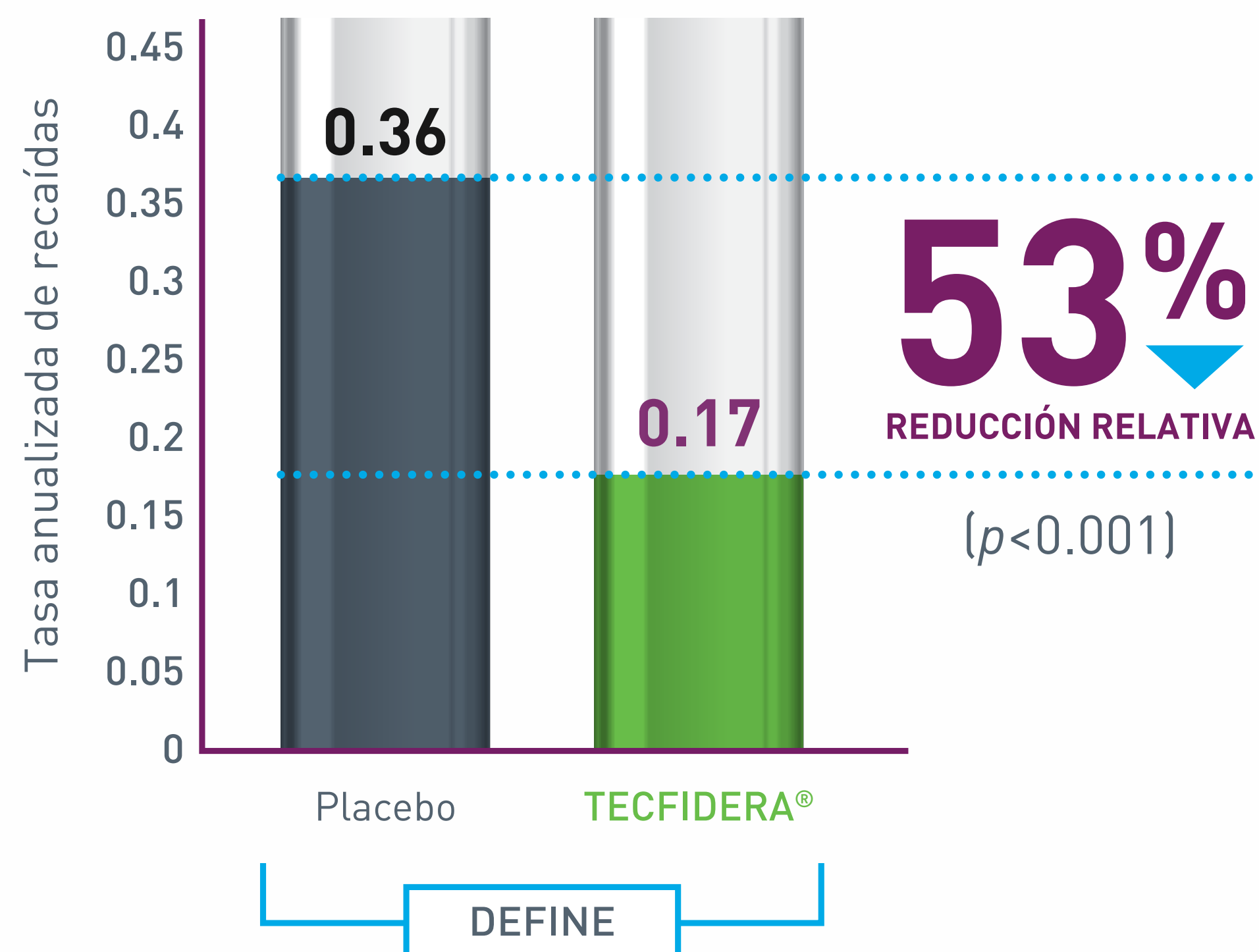
- Induce un cambio antiinflamatorio en citocinas Th2<sup>1</sup>
  - Reduce la producción de IFN- $\gamma$
  - Aumenta la producción de IL-4 e IL-5
- Interactúa con NF- $\kappa$ B, evita su entrada al núcleo y suprime la producción de citocinas inflamatorias<sup>1</sup>
- Inhibe la transcripción de mediadores de neuroinflamación en la microglía activada y astrocitos<sup>1</sup>



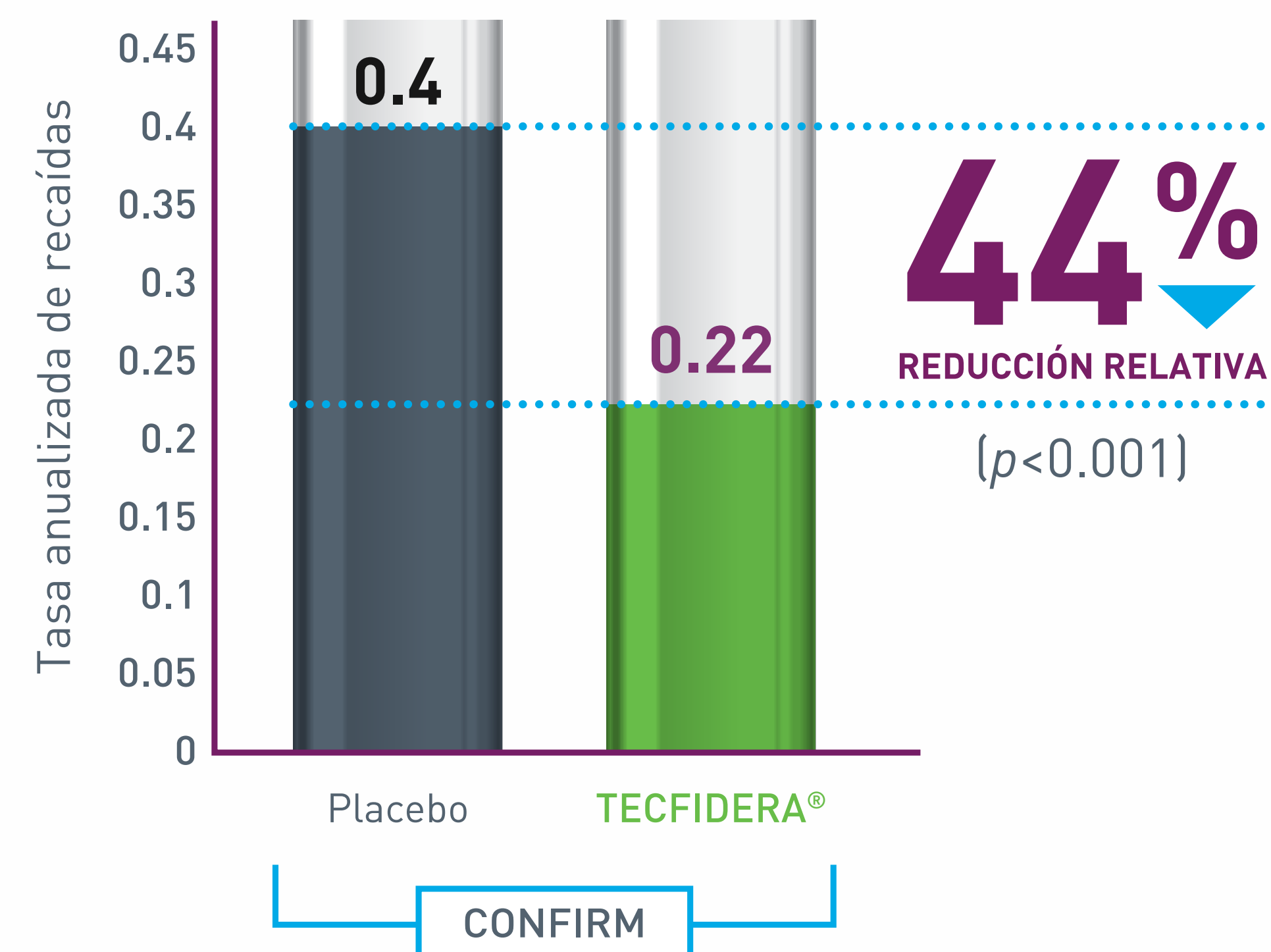
Abreviaturas:  
Nrf2, factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2); IL, interleucina; NF- $\kappa$ B, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; Keap 1, proteína 1 asociada con la proteína reguladora Kelch de Drosophila

# TECFIDERA<sup>®</sup>, ofrece una reducción significativa a dos años de seguimiento en la \*AAR en pacientes con EMRR<sup>3,4</sup>

## ESTUDIO DEFINE



## ESTUDIO CONFIRM

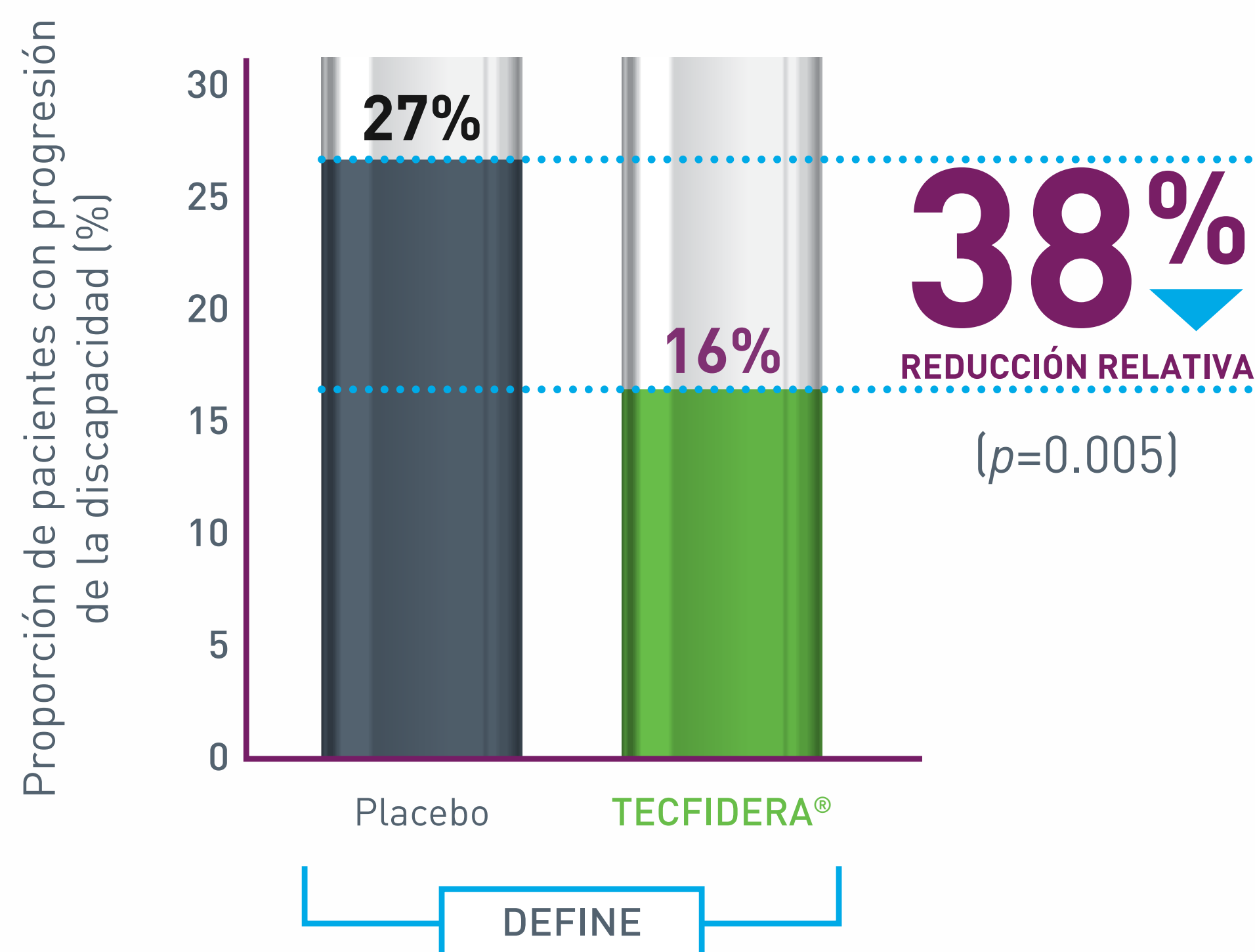


Adaptado de: Gold R, et al. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1098-107; Fox RJ, et al. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1087-97.

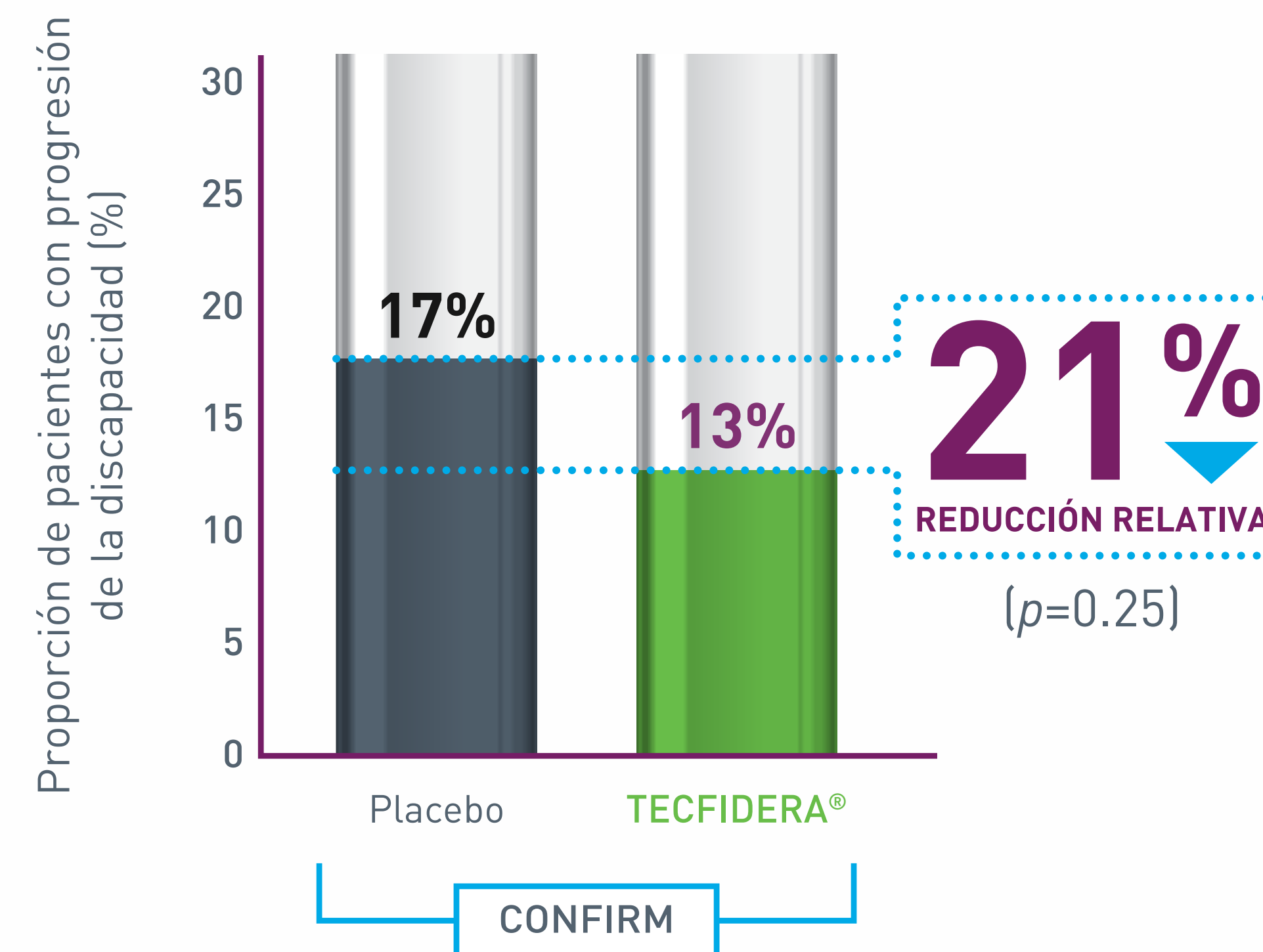
\*AAR= Tasa Anual de Recaídas, por sus siglas en inglés

# TECFIDERA<sup>®</sup>, reduce la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad a dos años de seguimiento <sup>3,4</sup>

## ESTUDIO DEFINE



## ESTUDIO CONFIRM



Adaptado de: Gold R, et al. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1098-107; Fox RJ, et al. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1087-97.

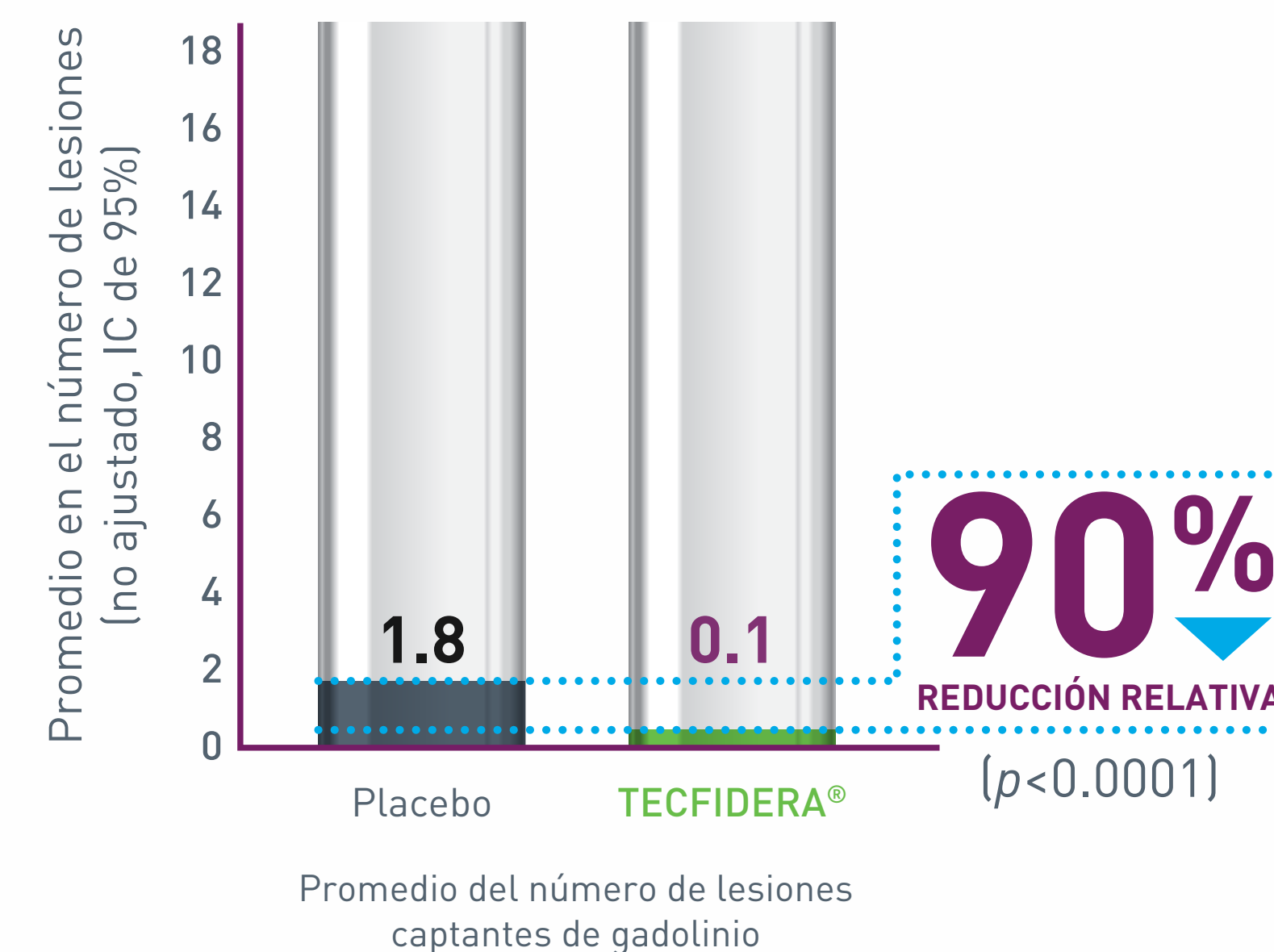
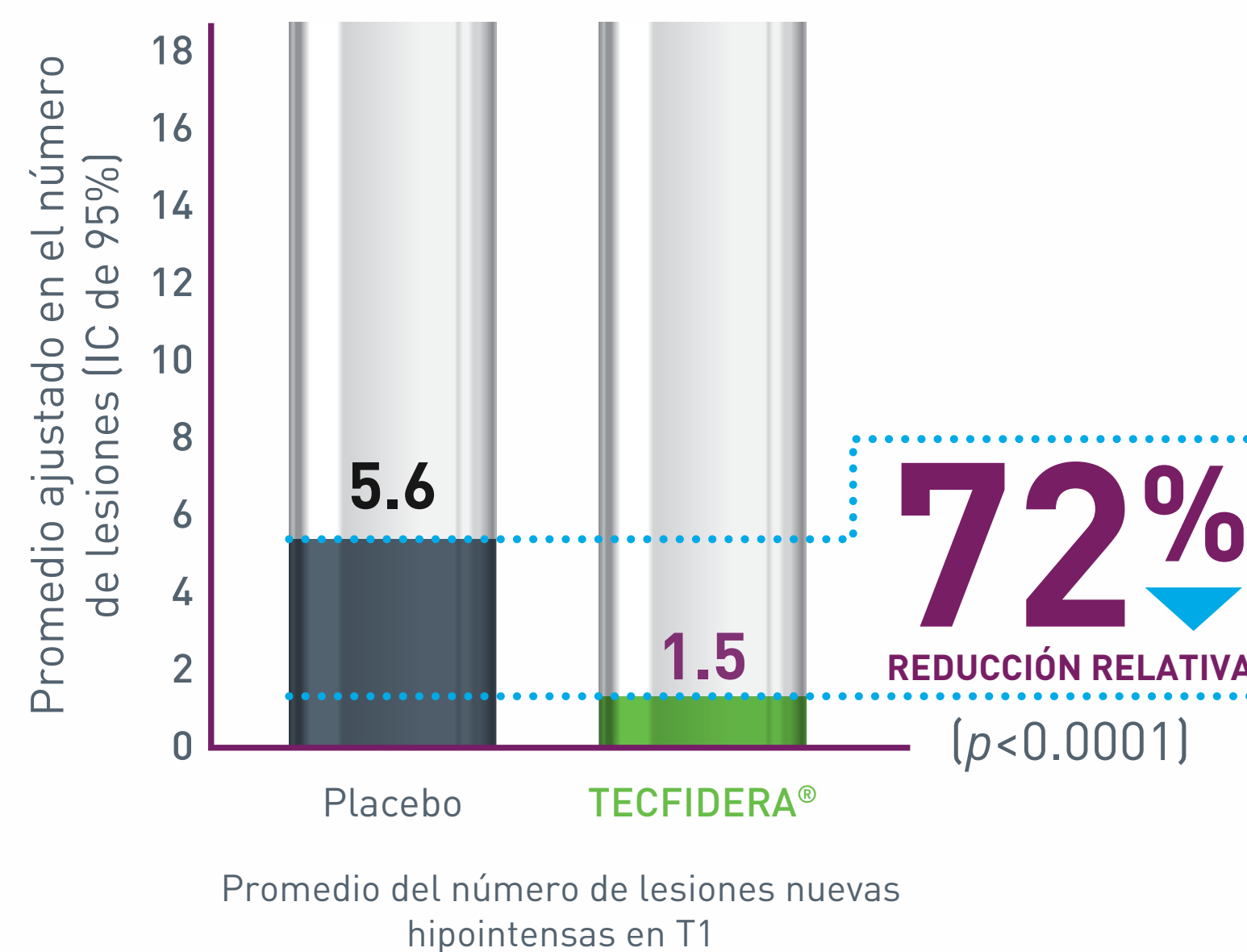
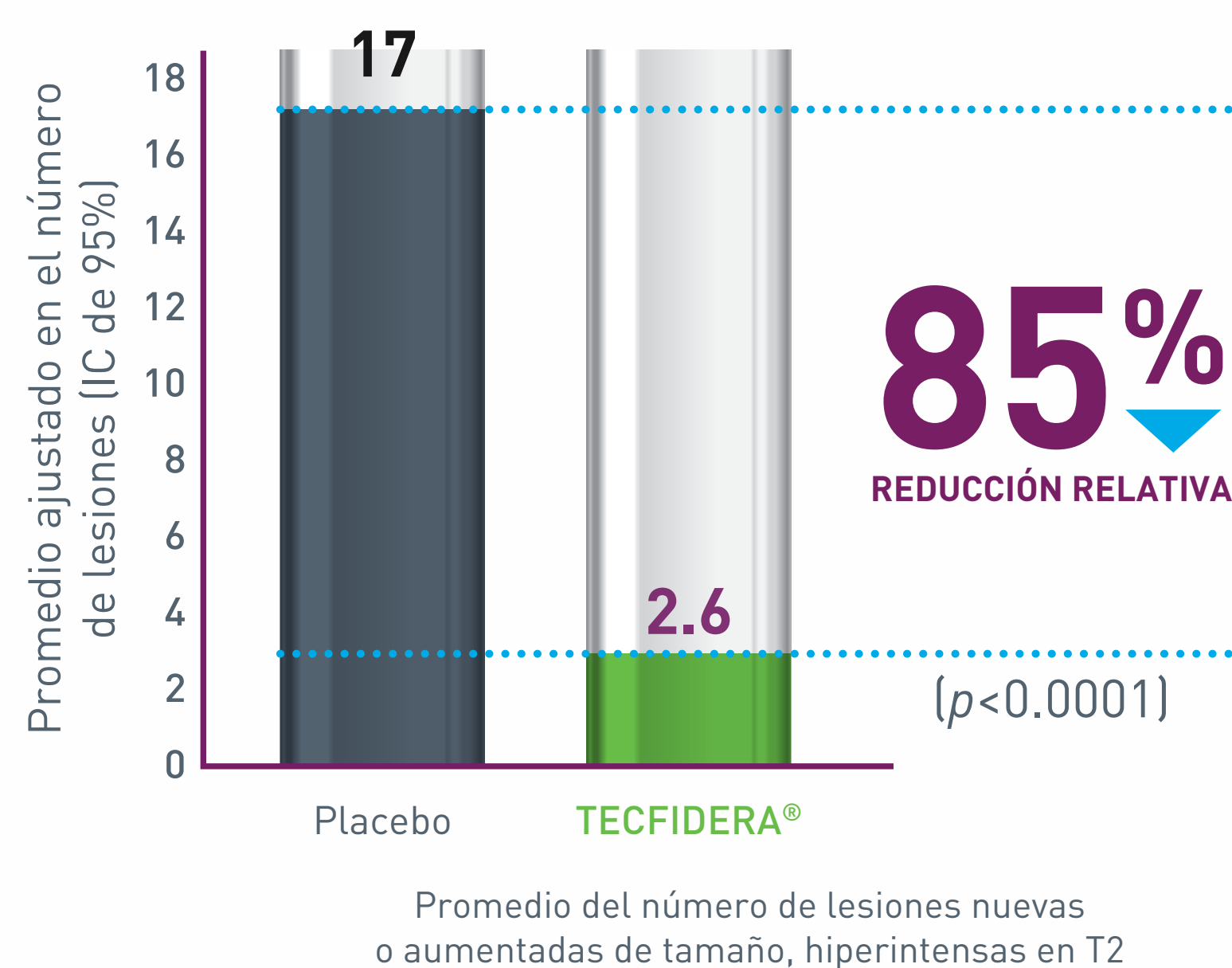
La reducción de la progresión de la discapacidad sólo alcanzó significancia estadística en el estudio DEFINE, ya que la proporción de pacientes en el estudio CONFIRM con progresión de la discapacidad en el grupo placebo (17%) fue menor que en el estudio DEFINE (27%) <sup>4</sup>



## Eficacia en parámetros radiológicos

TECFIDERA® demostró una **reducción significativa** en el número de **lesiones detectadas** por RM a **2 años** de seguimiento <sup>5,6</sup>

### ESTUDIO DEFINE <sup>5</sup>



Adaptado de: Arnold DL, et al. *J Neurol*. 2014; 261:1794-802

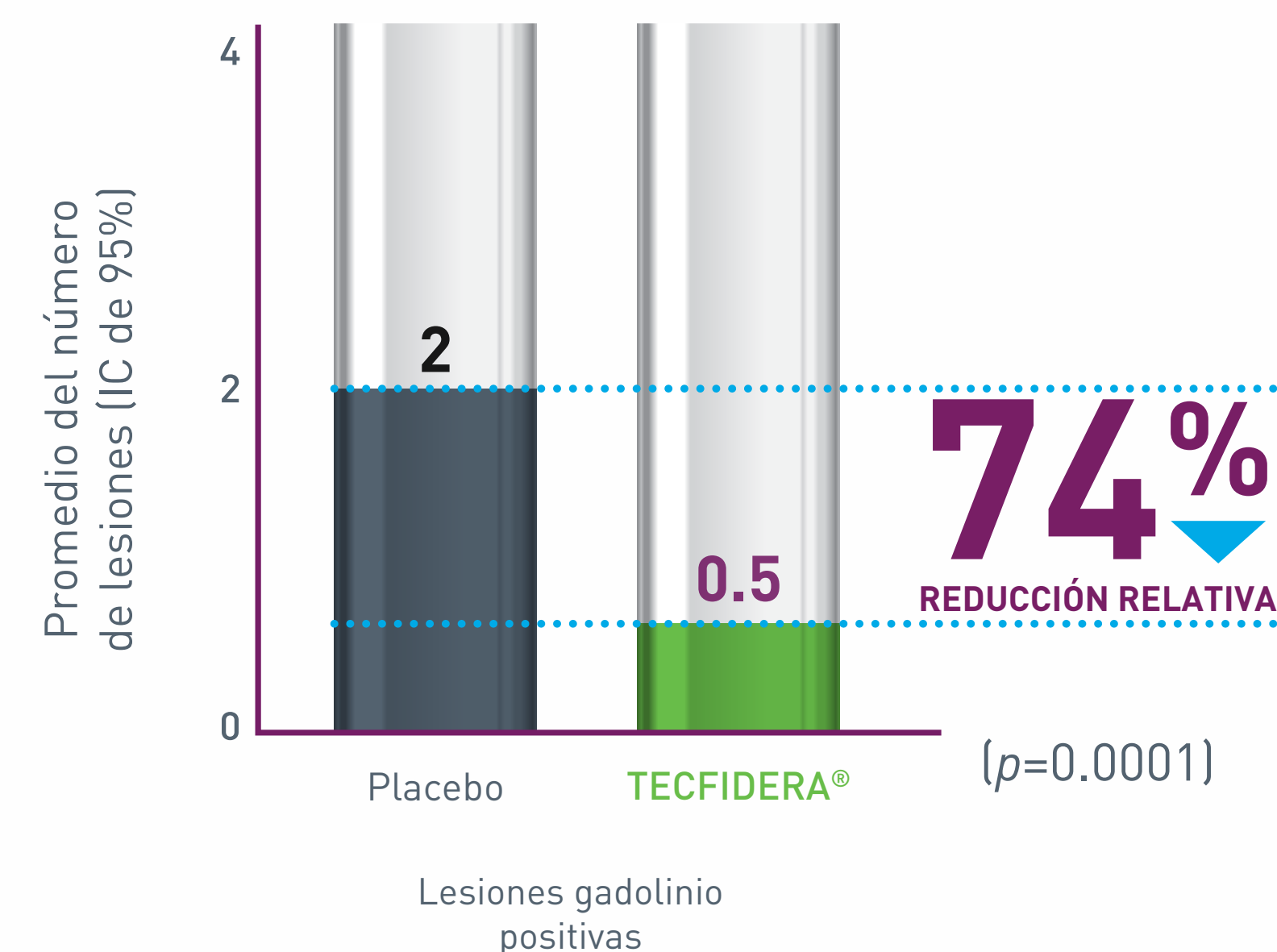
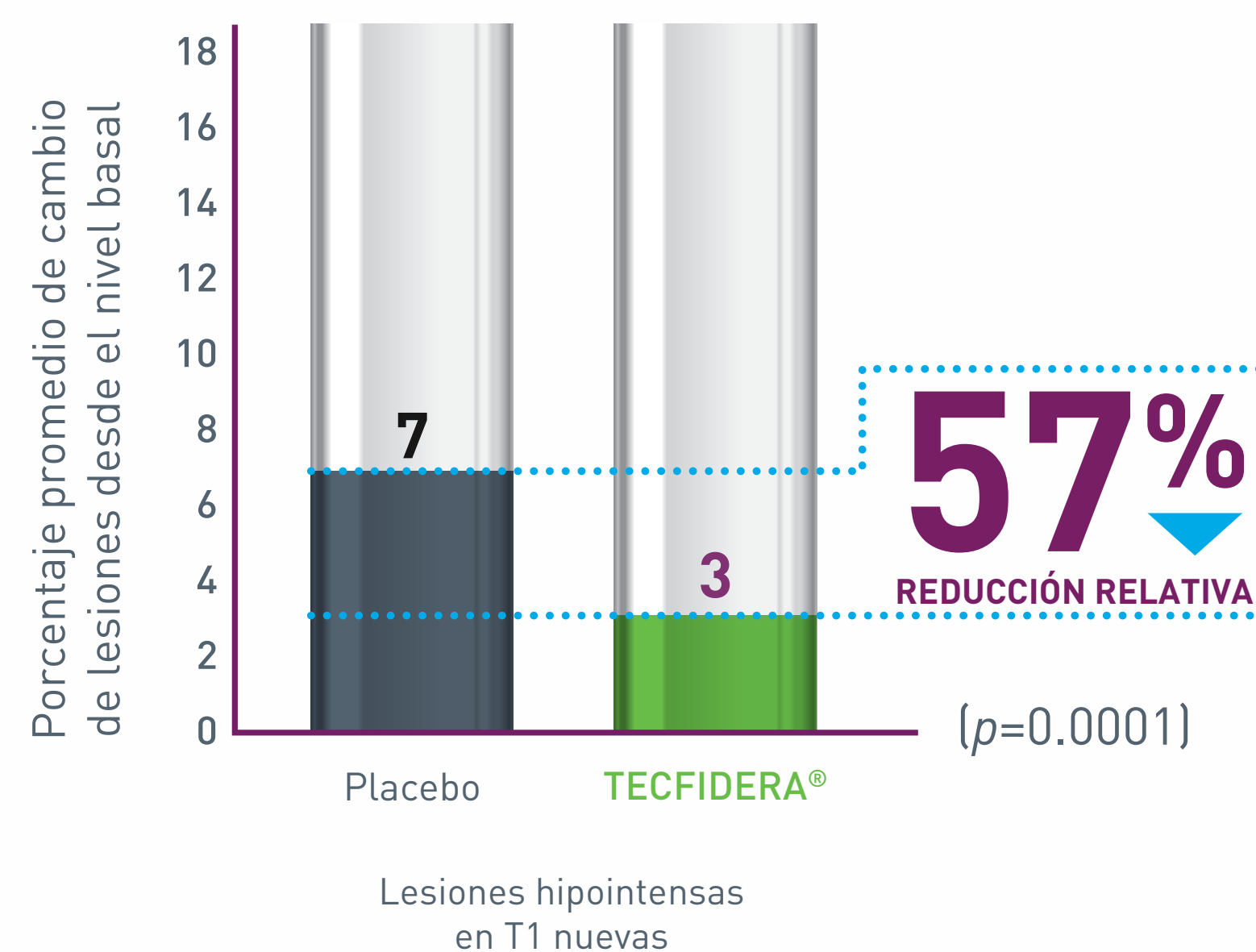
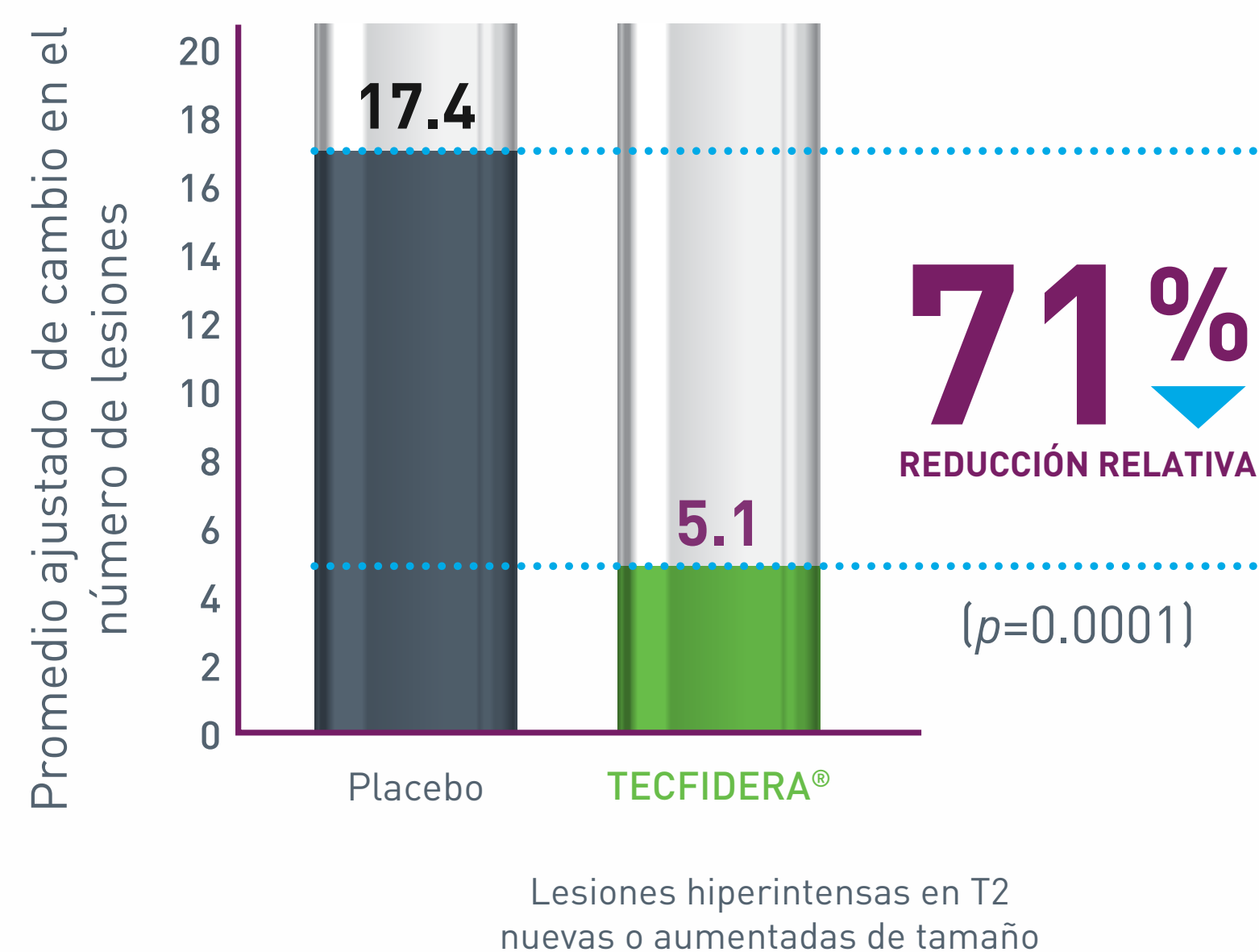
Abreviatura: IC, Intervalo de Confianza

**Tecfidera**  
dimetilfumarato

## Eficacia en parámetros radiológicos

TECFIDERA® demostró una **reducción significativa** en el número de **lesiones detectadas** por RM a **2 años** de seguimiento <sup>5,6</sup>

### ESTUDIO CONFIRM <sup>6</sup>



Adaptado de: Miller D, et al. *Neurology*. 2015; 84:1145-52

Abreviatura: IC, Intervalo de Confianza

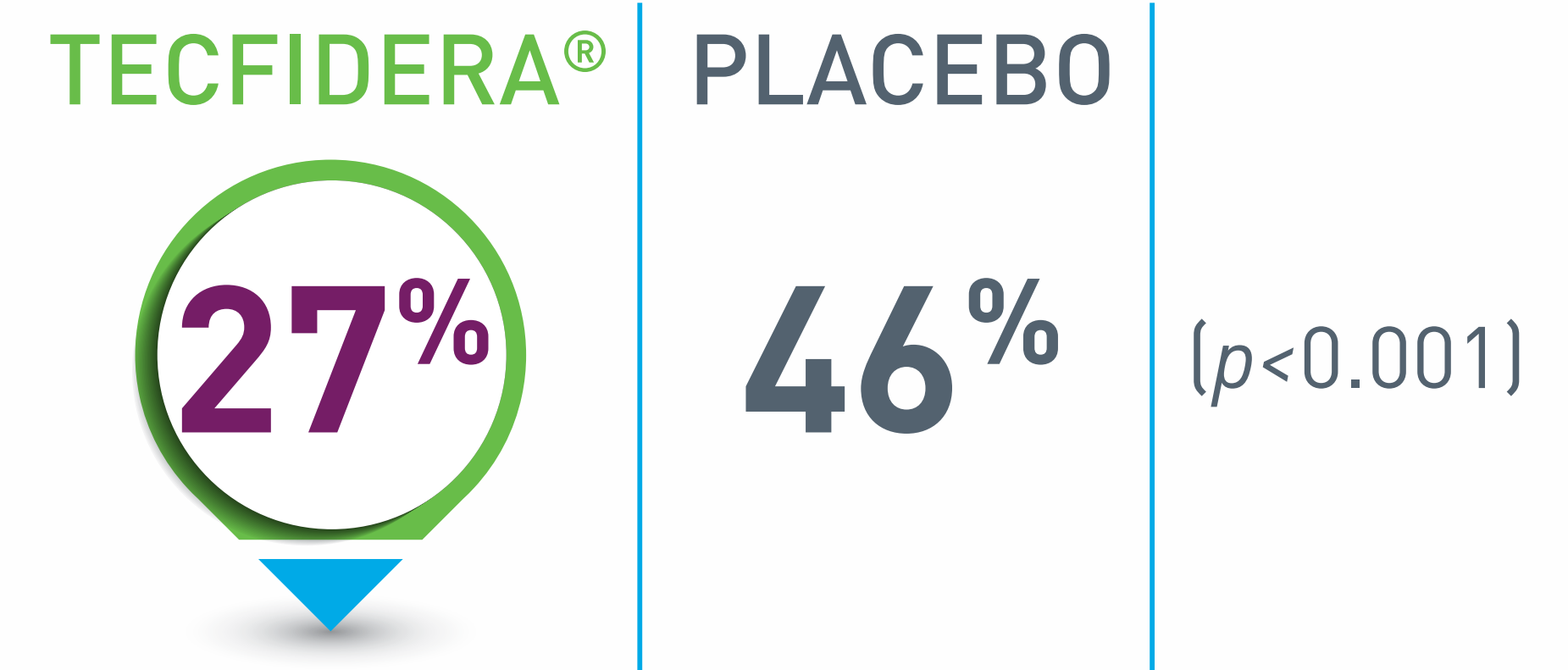
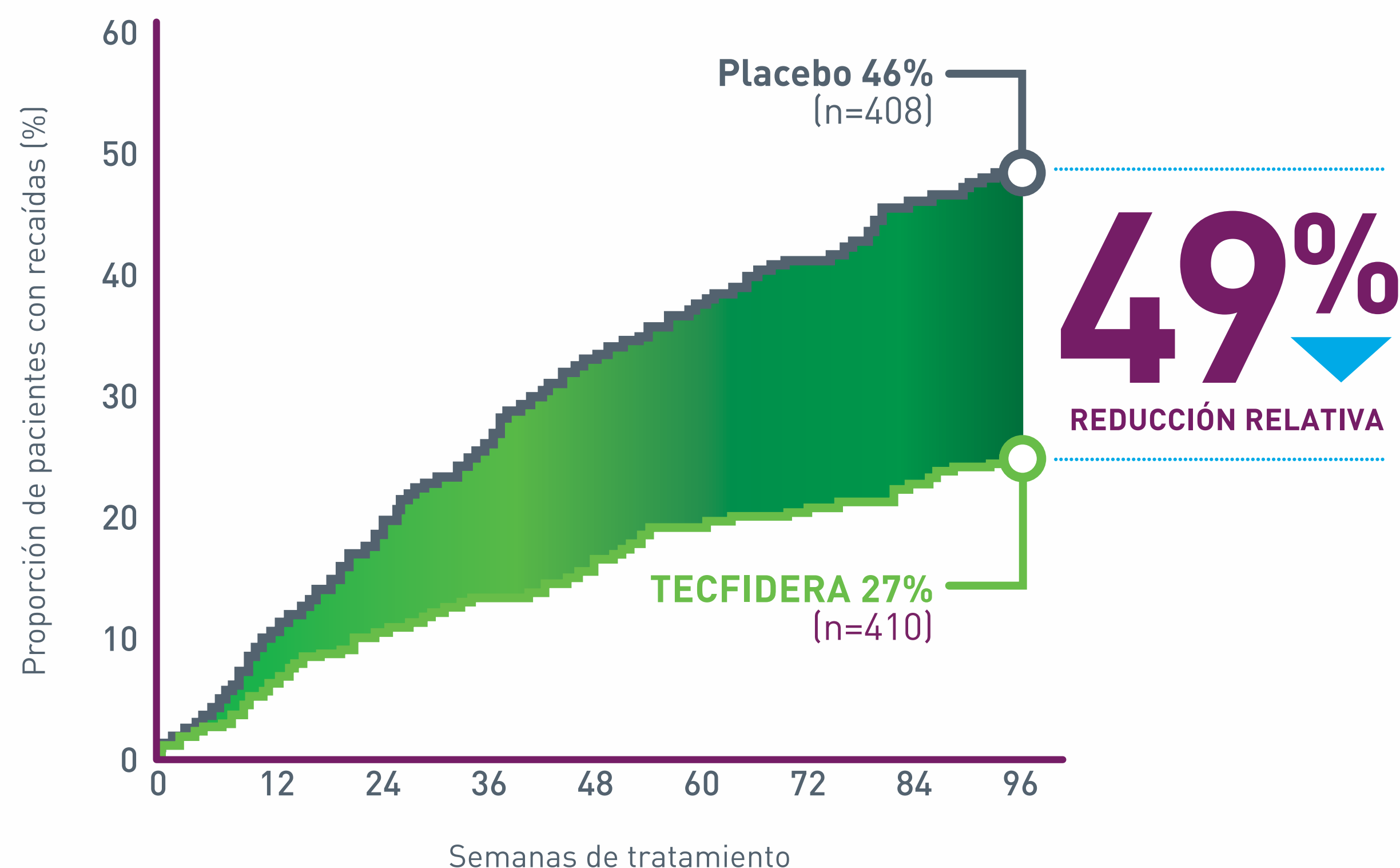
**Tecfidera**  
dimetilfumarato

# TECFIDERA<sup>®</sup>, eficacia clínica y radiológica comprobada<sup>3,4</sup>

## Eficacia clínica

TECFIDERA<sup>®</sup> reduce significativamente la **proporción de pacientes que presenta recaídas a dos años**: <sup>3,4</sup>

### ESTUDIO DEFINE



Adaptado de: Gold R, et al. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1098-107

Los estudios pivotaes DEFINE y CONFIRM incluyeron pacientes con EMRR naïve o previamente tratados con alguna TME <sup>3,4</sup>

**Tecfidera**  
dimetilfumarato

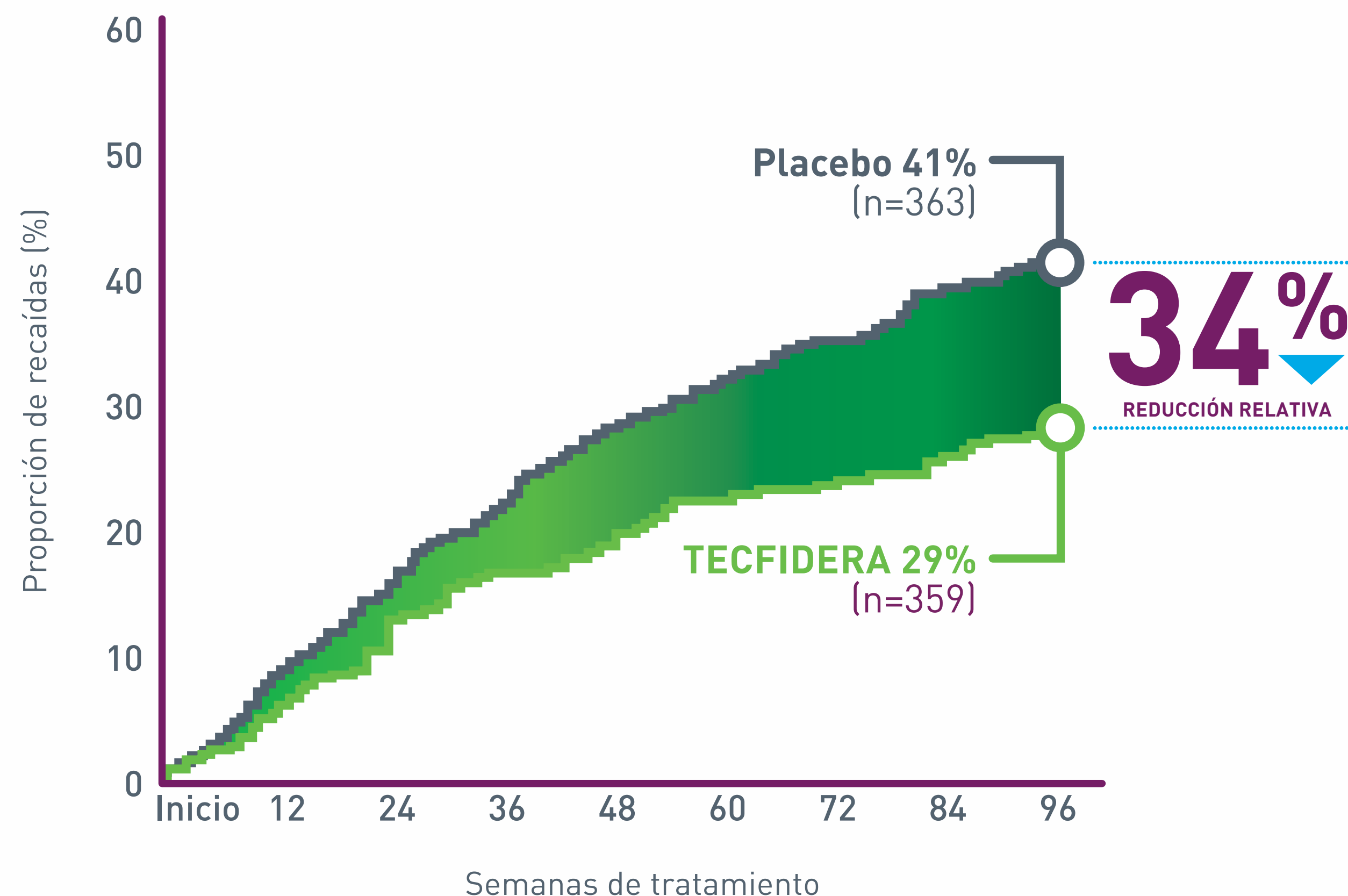


# TECFIDERA<sup>®</sup>, eficacia clínica y radiológica comprobada<sup>3,4</sup>

## Eficacia clínica

TECFIDERA<sup>®</sup> reduce significativamente la **proporción de pacientes que presenta recaídas a dos años**: <sup>3,4</sup>

### ESTUDIO CONFIRM



TECFIDERA<sup>®</sup>

29%

PLACEBO

41%

( $p=0.002$ )

Adaptado de: Fox RJ, et al. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1087-97

Los estudios pivotaes DEFINE y CONFIRM incluyeron pacientes con EMRR naïve o previamente tratados con alguna TME <sup>3,4</sup>

**Tecfidera**  
dimetilfumarato



# TECFIDERA<sup>®</sup>, seguridad demostrada a largo plazo <sup>7,8</sup>

- **TECFIDERA<sup>®</sup>** posee un perfil de seguridad favorable en comparación con las terapias parenterales y otras TME orales <sup>7,8</sup>
- El perfil de eventos adversos observado en ensayos clínicos con **TECFIDERA<sup>®</sup>** no tuvo diferencias significativas en relación a placebo <sup>8</sup>
- Los eventos adversos más comunes asociados a **TECFIDERA<sup>®</sup>** fueron rubefacción y eventos gastrointestinales <sup>9</sup>
- En la mayoría de los casos los **eventos** fueron **leves o moderados** y se presentaron principalmente durante el **primer mes de tratamiento** <sup>8,9</sup>

	<b>TECFIDERA<sup>®</sup></b> n=769 %	Placebo n=771 %
Rubicundez	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náusea	12	9
Vómito	9	5
Prurito	8	4
Erupción cutánea	8	3
Albuminuria	6	4
Eritema	5	1
Dispepsia	5	3
Elevación de AST	4	2
Linfopenia	2	<1

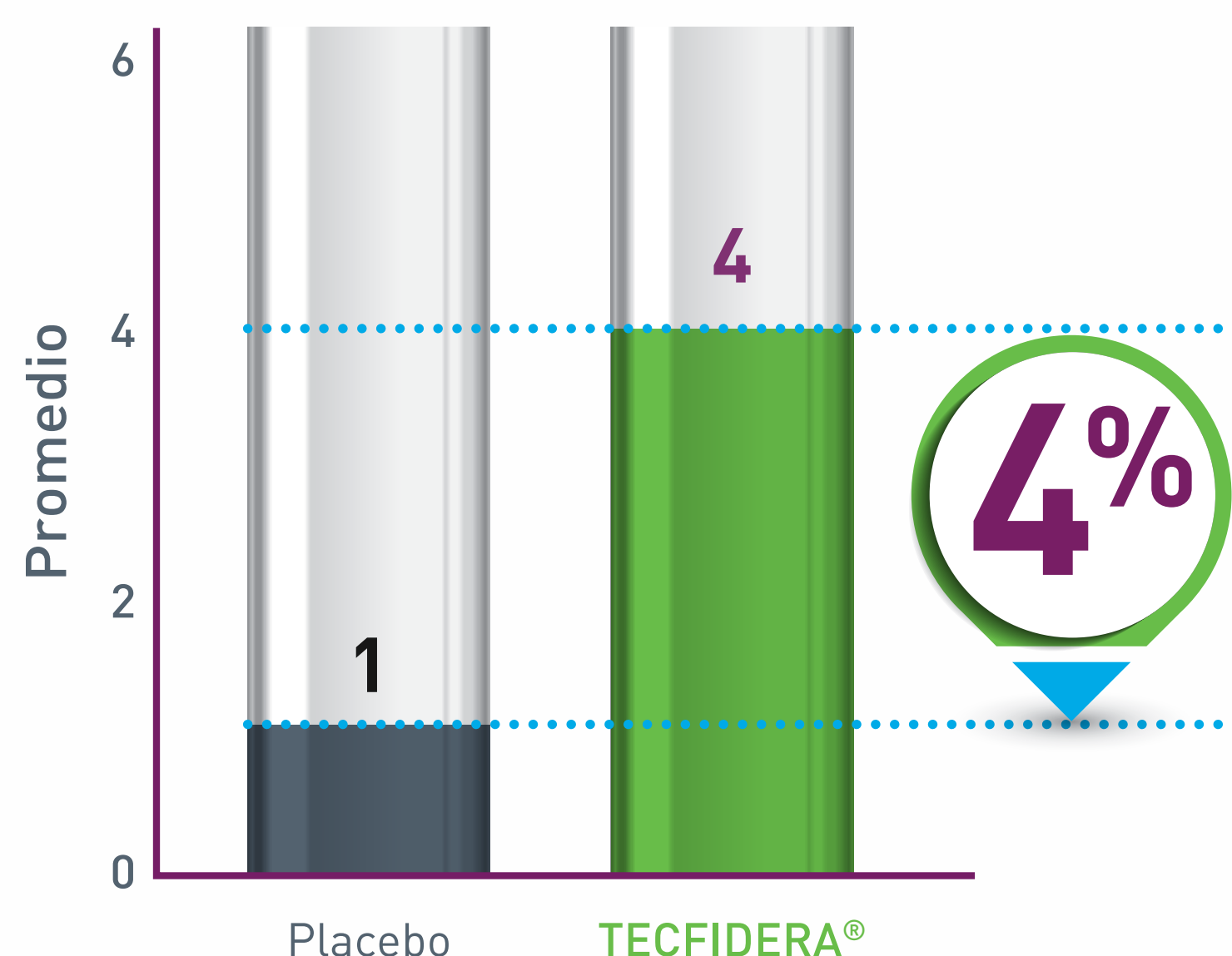
Adaptado de: **TECFIDERA<sup>®</sup>**, full prescribing information, U.S.



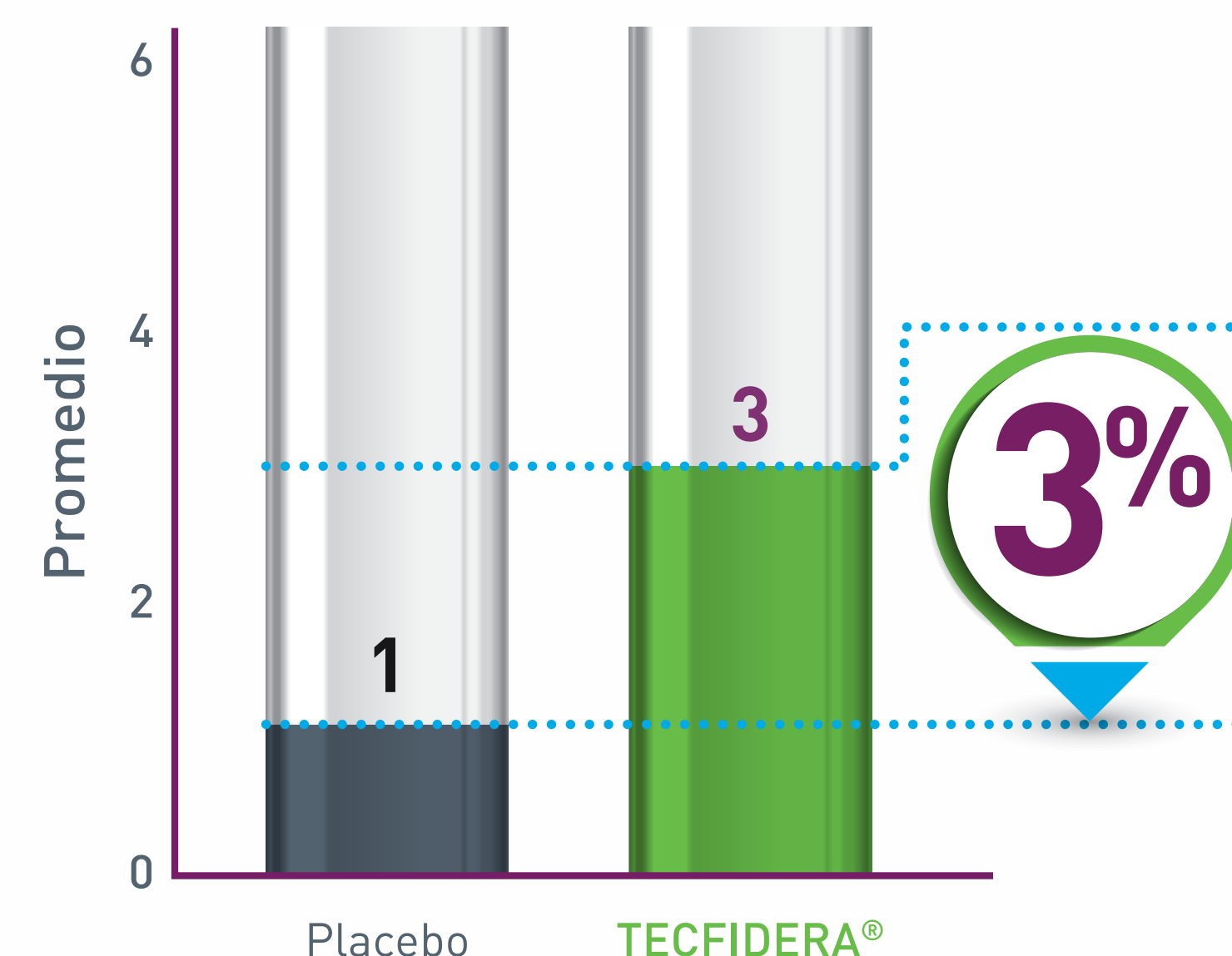


# TECFIDERA® ha demostrado tolerabilidad favorable <sup>7,9</sup>

Descontinuación por **eventos adversos gastrointestinales**: <sup>9</sup>



Descontinuación por **rubicundez**: <sup>3,9</sup>



- Baja incidencia de: <sup>7</sup>
  - ◇ Descontinuación por eventos adversos ( $\leq 1-4\%$ )
  - ◇ Infecciones graves ( $\leq 4\%$ )
  - ◇ Neoplasias (2%)
- Sin evidencia de infecciones oportunistas <sup>7</sup>
- Conteo de leucocitos y linfocitos estable <sup>7</sup>



# TECFIDERA<sup>®</sup>, manejo de eventos adversos

TECFIDERA<sup>®</sup> posee un perfil de **seguridad y tolerabilidad aceptables** <sup>8</sup>

Además, el **perfil** de eventos adversos es **manejeable** <sup>10, 11</sup>



## Eventos adversos gastrointestinales

- Tomar **TECFIDERA<sup>®</sup>** con alimentos, especialmente con alto contenido graso como mantequilla de maní, yogur o queso <sup>10</sup>
- Inicio gradual de **TECFIDERA<sup>®</sup>** con 120 mg dos veces al día durante la primera semana <sup>11</sup>
- Terapia sintomática. Usar terapia dirigida dependiendo de la sintomatología <sup>10</sup>

## Rubicundez <sup>11</sup>

- Tomar **TECFIDERA<sup>®</sup>** con los alimentos ayuda a reducir la incidencia de rubicundez
- Administrar ácido acetilsalicílico a una dosis de 325 mg (o equivalente) en tabletas sin película entérica, 30 minutos antes de **TECFIDERA<sup>®</sup>** ayuda a reducir la incidencia o la severidad durante un periodo de 4 días



# TECFIDERA<sup>®</sup>, una terapia oral conveniente <sup>8</sup>

TECFIDERA<sup>®</sup> es la terapia oral para la EMRR que le ofrece:

▶ Perfil de seguridad adecuado y manejable. <sup>7-11</sup>

▶ Eficacia clínica y radiológica comprobada. <sup>3-6</sup>



▶ Ventajas de la administración oral vs. parenteral. <sup>8</sup>  
Dosis cómoda de una cápsula dos veces al día. <sup>11</sup>

 **Tecfidera**  
dimetilfumarato



# TECFIDERA® es la elección oral para pacientes con EMRR que:

- Tiene un novedoso **doble mecanismo antiinflamatorio** y **neuroprotector** <sup>1</sup>
- Ha demostrado **eficacia clínica y radiológica**



Reducción significativa de proporción de pacientes con recaídas  
(49%-DEFINE, 34%-CONFIRM) <sup>3,4</sup>



Reducción significativa de la tasa anualizada de recaídas  
(53%-DEFINE, 44%-CONFIRM) <sup>3,4</sup>



Reducción significativa en el número de lesiones detectadas por RM  
(reducción en lesiones gadolinio positivas, 90%-DEFINE y 74%-CONFIRM)<sup>3,4</sup>

- Posee un perfil de seguridad **adecuado y manejable** <sup>7-11</sup>
- Ofrece beneficios por su **administración oral** vs. parenteral <sup>8</sup>
- Ofrece una **cómoda posología** en cápsulas <sup>11</sup>



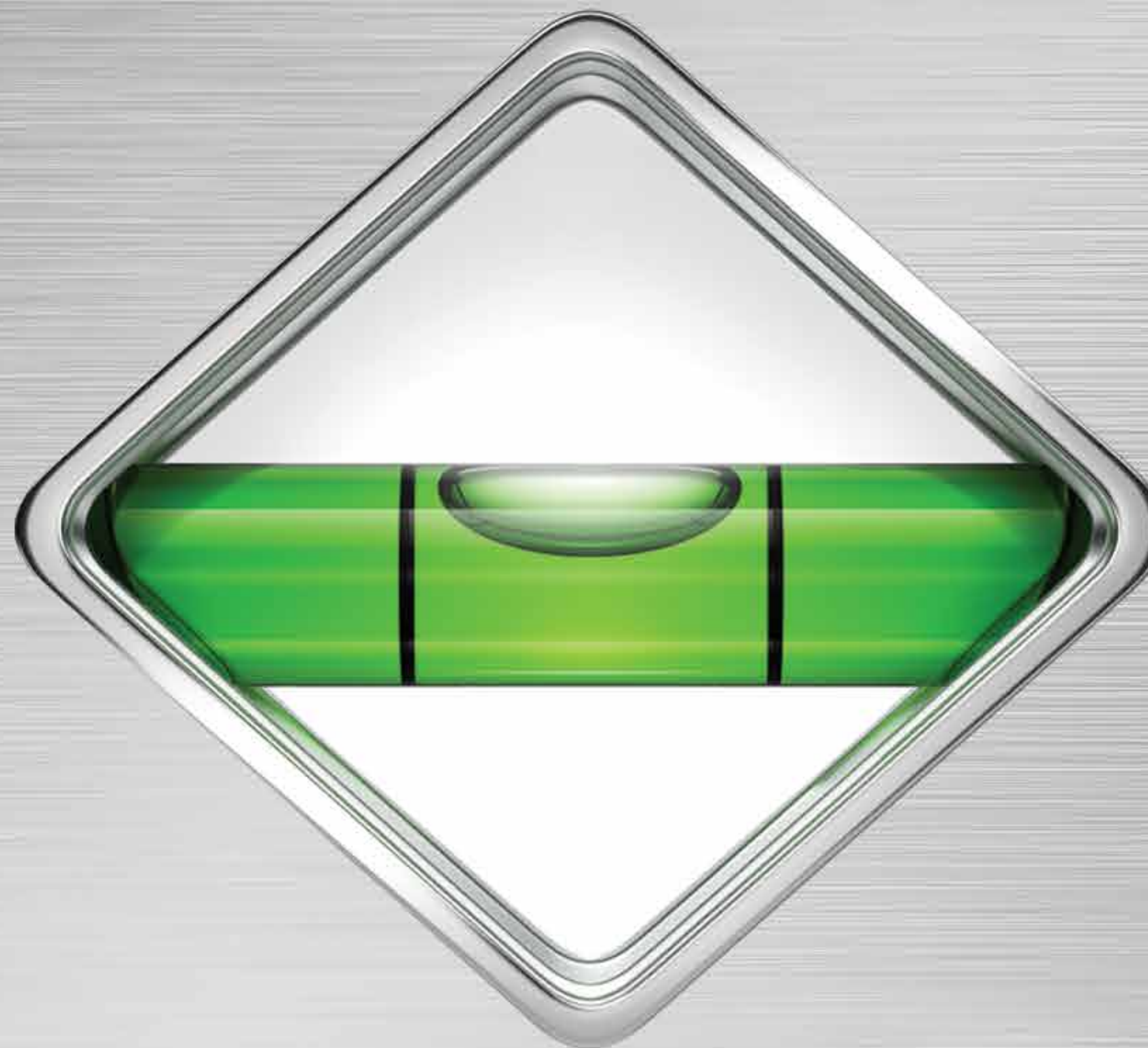
# Referencias:

1. Nielsen AS. Advances in the management of relapsing–remitting multiple sclerosis: role of oral dimethyl fumarate (BG-12). *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2015;5:51-61.
2. Innamorato NG, Rojo AI, García-Yagüe AJ, *et al*. The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation. *J Immunol*. 2008;181:680-9.
3. Gold R, Kappos L, Arnold DL, *et al*. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1098-107.
4. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, *et al*. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Eng J Med*. 2012;367(12):1087-97.
5. Arnold DL, Gold R, Kappos L, *et al*. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J Neurol*. 2014;261:1794-802.
6. Miller D, Fox RJ, Phillips JT, *et al*. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*. 2015;84:1145-52.
7. Pozzilli C, Phillips JT, Fox RJ, *et al*. Long-term Follow-up of the Safety of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in RRMS: Interim Results From the ENDORSE Extension Study. Presentado en 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Septiembre 10-13 2014. Boston MA, USA. [Póster: P066].
8. Thomas RH, Wakefield RA. Oral disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Health-Syst Pharm*. 2015;72:25-38.
9. TECFIDERA® Full Prescribing Information.
10. Phillips JT, Erwin AA, Agrella S, *et al*. Consensus Management of Gastrointestinal Events associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study. *Neurol Ther*. 2015.
11. TECFIDERA®, información para prescribir amplia, México, 2015.





# El siguiente nivel para el tratamiento en Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR)



 **Tecfidera**<sup>®</sup>  
dimetilfumarato

