



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

ESCLEROSIS MÚLTIPLE:

NUEVOS TRATAMIENTOS.

**Autores: Gonzalo González Morcillo y Nuria
Tárrega Pascual**

D.N.I.: 05445810P y 71303786Z

Tutor: María Ángeles González Fernández

Convocatoria: Febrero 2015

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: NUEVOS TRATAMIENTOS.

INDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción y antecedentes.....	4
3. Objetivos.....	6
4. Material y métodos.....	6
5. Resultados y discusión.....	6
5.1-Tratamientos convencionales.....	6
5.2- Nuevos Tratamientos en la Esclerosis Múltiple.....	8
5.2.1- Lemtrada® (Alemtuzumab).....	8
5.2.2.- Aubagio® (Teriflunomida).....	11
5.2.3.- Tecfidera® (Dimetilfumarato).....	15
5.3- Situación terapéutica actual de los pacientes con Esclerosis Múltiple en HULP	18
6. Conclusión.....	21
7. Bibliografía.....	22

1. RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central, de etiología desconocida y de posible origen multifactorial; la predisposición genética unida a factores autoinmunes y ambientales puede desencadenar esta enfermedad. Afecta a gente joven, siendo la edad de aparición más frecuente entre los 20 y los 40 años, más común en mujeres que en hombres.

Respecto al tratamiento, no se conoce, hasta el momento, cura para la esclerosis múltiple, pero existen tratamientos que pueden retardar el progreso de la enfermedad. El objetivo del tratamiento convencional es por tanto, controlar los síntomas y ayudar a mantener una calidad de vida normal. Aunque, cuenta con inconvenientes que dificultan el cumplimiento y adherencia al tratamiento. Es por ello, que actualmente es objetivo primordial la búsqueda de nuevas moléculas que faciliten la adherencia y mejoren la efectividad y seguridad de los tratamientos.

Nuestro trabajo pretende analizar dichos avances que se están llevando a cabo en la terapéutica de la enfermedad mediante el estudio de estas nuevas moléculas. Concretamente, los objetivos de este trabajo son:

- Investigar cuáles son las nuevas dianas farmacológicas en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

- Estudiar detalladamente la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos.

- Comparar en términos de eficacia y seguridad los tratamientos actuales frente a los convencionales.

- Conocer la evolución de la incorporación de los nuevos tratamientos en pacientes detectados con esclerosis múltiple.

Se han consultado distintas bases de datos y la bibliografía existente, y realizamos una revisión sobre los fármacos más novedosos. Se analizan los ensayos clínicos, la eficacia y seguridad de cada uno de ellos y si suponen o no una ventaja respecto al tratamiento convencional.

Los fármacos más novedosos comercializados hasta el momento son Alentuzumab, Teriflunomida y Dimetilfumarato. Nuestro estudio demuestra su lenta incorporación en la terapéutica actual, al ser tratamientos no exentos de efectos adversos y de coste similar o superior a los tratamientos convencionales.

ABSTRACT.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease from the central nervous system, its etiology is unknown and the origin of it could be multifactorial; the genetic propensity joined to autoimmune and environmental facts could be the keys to develop this disease. It affects to young people, specially those between 20 and 40 years old and its more frequent in women than men.

There is not a cure for Multiple Sclerosis yet, but there are many treatments that could delay the progress of it. The aim of the conventional treatment is to control the symptoms and to maintain a good life quality. There are many inconveniences that could make it difficult for the patients to follow the treatment compliance. This is the reason for searching new molecules that could help the patients with the treatment compliance and improving effectivity and security.

Our paper tries to analyze the advances that are taking place in the treatment of this disease by studying those new molecules. Specifically the objectives of this paper are:

- Investigate new pharmacological targets for the treatment of Multiple Sclerosis
- Study consciously the efficacy and security of the new treatments
- Compare the efficacy and security of those drugs with the conventional ones
- Discover the evolution of those treatments in Multiple Sclerosis diagnosed patients

For making all this possible, we have checked multiple data bases and specialized literature. The newest drugs are mentioned in this paper. We have analyzed clinical trials, efficacy and security of each one and if they suppose or not an advantage compared with the classical drugs.

The newest commercialized drugs are: Alemtuzumab, Teriflunomide and Dimethyl fumarate. This paper shows the slowly inclusion of all those treatments in the current health care. They are not free of adverse effects and their cost is even higher or similar to the conventional ones.

2. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) de etiología desconocida y de posible origen multifactorial; se piensa que la predisposición genética unida a factores autoinmunes y ambientales pueden desencadenar la enfermedad.¹

Afecta a gente joven, la edad de aparición más frecuente es entre los 20 y los 40 años, siendo más común en mujeres que en hombres y tanto en climas fríos como cálidos. España se encuentra entre los países con alta incidencia y prevalencia.¹

Respecto a la **fisiopatología** de la enfermedad, en la esclerosis múltiple la barrera hematoencefálica (BHE) tapiza las paredes de los vasos sanguíneos y protege al sistema nervioso central de la entrada de sustancias no deseadas. Por causas desconocidas, en la esclerosis múltiple esta barrera presenta disfunción y las células T autorreactivas la cruzan; en concreto el subtipo CD4-Th1-T, tiene una función clave en el desarrollo de la enfermedad. A diferencia de en circunstancias normales, en enfermos, estas células no reconocen partes del sistema central como propias, atacando la mielina y produciendo desmielinización. A la vez aparece un proceso inflamatorio que conlleva la apertura de la BHE facilitado por otras células inmunitarias y elementos solubles, que podrá acarrear problemas como

edemas. Este comportamiento anormal del sistema inmunitario la determina como enfermedad autoinmunitaria.^{1,2}

Los oligodendrocitos originales que forman la cubierta de mielina no son capaces de recrear la cubierta una vez que ha sido destruida. Sin embargo, el cerebro es capaz de reclutar células madre que migran de otras zonas del cerebro desconocidas, se diferencian en oligodendrocitos maduros y recrean la cubierta de mielina. Ataques repetidos tendrán como consecuencia remielinizaciones cada vez menos efectivas, hasta la formación de una placa alrededor de los axones dañados.²

El **cuadro clínico** de la esclerosis suele debutar con una serie de síntomas de déficit neurológico que se instalan en horas o minutos y que frecuentemente progresan en los días posteriores, siendo los más frecuentes: déficit visuales y oculomotores, parestesias, incoordinación motora, disfunción genito-urinaria o signos de afectación cerebral como ataxia o disartria.¹

Existe la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) que cuantifica la discapacidad en ocho sistemas funcionales y permite a los neurólogos asignar un nivel a cada uno de ellos: piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensorial, intestino y vejiga, visual y cerebral

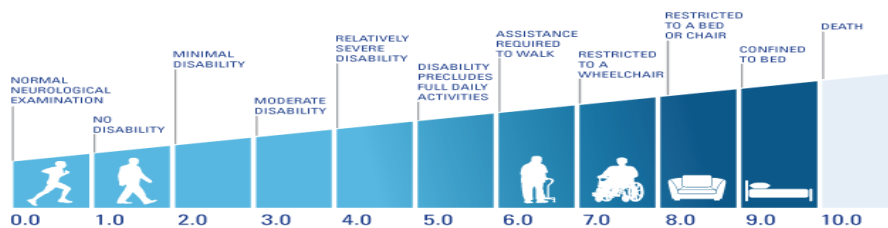


Figura 1. Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)

El **diagnóstico** de la esclerosis múltiple es difícil dada su gran variabilidad en formas de presentación y de sintomatología; sigue siendo por tanto, eminentemente clínico, aunque los estudios craneales y espinales mediante resonancia magnética (RM), los potenciales evocados y el examen de líquido cefalorraquídeo son las exploraciones principales para la confirmación de los datos clínicos.²

3. OBJETIVOS

Revisión bibliográfica de los nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple y evaluación de eficacia y seguridad en comparación con los fármacos ya existentes de primera y segunda línea. Observar su incorporación a la actualidad terapéutica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Consulta de fichas técnicas, artículos científicos y bibliografía relacionada con el tratamiento convencional y los nuevos fármacos utilizados en la actualidad en pacientes con Esclerosis Múltiple. Explotación de la base de datos del módulo de pacientes externos del programa FARMATOOLS *versión 4.0* de los pacientes que acuden al servicio de farmacia a retirar sus respectivos tratamientos en los años 2012 y 2014.

Para efectuar el análisis descriptivo de los datos se utilizó el programa estadístico G-Stat 2.01.

5. RESULTADOS y DISCUSIÓN

5.1 Tratamiento convencional

No se conoce cura para la esclerosis múltiple hasta el momento, pero existen tratamientos que pueden retardar el progreso de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y ayudar a mantener una calidad de vida normal.

Podemos clasificar el tratamiento hasta ahora utilizado en inmunomoduladores e inmunosupresores

1. Inmunomoduladores:

Interferón-β:

Tanto Interferón-β-1a (Rebif® y Anonex®) como Interferón-β-1b (Betaferón®) se usan como tratamiento de primera línea para prevenir episodios de síntomas y contrarrestar el desarrollo de la discapacidad. Se trata de una inyección subcutánea envasada en forma de jeringa precargada para un solo uso.^{3,4}

Acetato de Glatirámero (Copaxone®):

Se usa como tratamiento de segunda línea. Permite reducir la frecuencia de recaídas en esclerosis múltiple remitente y recurrente. Presenta contraindicación en embarazo e hipersensibilidad y efectos adversos similares a los anteriores. Su mecanismo de acción es desconocido.⁵

2. Inmunosupresores:

Natalizumab (Tysabri®):

Tratamiento modificador en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa de segunda línea. Inhibe selectivamente las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos.⁶

Fingolimod (Gilenya®):

Tratamiento de segunda línea, de administración oral en monoterapia, para pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente refractarios al tratamiento con interferón-β.

Su mecanismo de acción consiste en la unión del receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, paso de la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del SNC. Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos.⁷

5.2.- Nuevos Tratamientos

5.2.1.- LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB)

5.2.1.1.- ASPECTOS GENERALES

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo en suspensión de células de mamíferos.

Esta **indicado** en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida que reduce el número de brotes. Pueden ralentizar algunos síntomas y signos de la EM.⁸

El **mecanismo** no está demasiado claro sin embargo, la investigación sugiere efectos inmunomoduladores a través de la depleción y repoblación de linfocitos. La reducción en el nivel de células B y T circulantes y posterior repoblación podría reducir la posibilidad de recaídas.^{8,9,10,11}

Posología: Se requiere un pre-tratamiento con 1 g/día de Metilprednisolona durante los 3 días previos a la administración con Alemtuzumab.⁹

- Primera dosis: 12 mg/día en perfusión durante 5 días consecutivos (60mg totales).
- Segunda dosis: 12 meses después de la primera administración, 12 mg/día en perfusión durante 3 días consecutivos (36 mg totales)

5.2.1.2 EFICACIA

La eficacia se midió en tres ensayos clínicos comparativos, directos y ciegos para el evaluador en pacientes con EMRR.^{8,9}

CAMM223 (Fase II):

- Población de estudio: 334 Pacientes EMRR naive (previamente no tratado) con un EDSS menor o igual a 3, inicio de la enfermedad menor o igual a 3 años.
- Tratamiento: Alemtuzumab 12 mg/24 mg frente IFN-β1a 44mg.
- Estudio para evaluar la eficacia frente a IFN-β1a. Se estudiaron dos dosis; 12mg/día y 24 mg/día, ambas demostraron ser mas eficaces

que el tratamiento con IFN-β1a subcutáneo. Ambas demostraron eficacia general similar, sin diferencias estadísticas.

CAMMS324 (CARE-MS II) (Fase III):

- Población de estudio: 840 Pacientes con EMRR con fracaso terapéutico del tratamiento de elección, EDSS menor o igual a 5, inicio de la enfermedad menor o igual a 10 años que fueron tratados con Alemtuzumab 12 mg/24mg frente a IFN β 1a.

Los parámetros a evaluar son la reducción de la discapacidad sostenida (SRD), el índice de recaída y la acumulación de la discapacidad sostenida (SAD). Se obtuvieron los siguientes datos:

- **Porcentaje de pacientes que presentó recaídas.** Durante los cuatro primeros meses se observó una reducción estadísticamente significativa del 54% en pacientes tratados con Alemtuzumab 12 mg frente a los tratados con IFN-β1a.
- **Porcentaje de pacientes que no presentó recaídas.** Durante los dos años que duró el estudio, el 65,4% de los pacientes tratados con Alemtuzumab 12 mg no presento recaídas frente al 46,7% de los tratados con IFN β1a.
- Una **reducción del índice de recaída** del 54% en el primer año y del 41% en el segundo año de tratamiento en los pacientes con Alemtuzumab.
- El **SAD (pacientes con acumulación de discapacidad sostenida)** tras dos años fue un 12,7 en pacientes tratados con Alemtuzumab frente a 21,1% en los tratados con IFN β1a. Se observa una diferencia de 42% menos en el tratamiento con Alemtuzumab.
- **Porcentaje de pacientes con SRD (pacientes con reducción mantenida de la discapacidad)** tras dos años de tratamiento, un 28,8% de pacientes tratados con Alemtuzumab y un 12,9% con INF-β1a.
- Se observaron además la **mejora de diversas funciones neuronales** (en puntos EDSS) en los pacientes con Alemtuzumab.

5.2.1.3. SEGURIDAD

Durante los ensayos clínicos se trataron un total de 1485 pacientes con Alemtuzumab⁸.

El 97% de los pacientes que fueron tratados con Alemtuzumab sufrieron algún efecto adverso frente al 94,6% que recibieron IFN-β1a.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron:

- Reacciones asociadas con la perfusión: dolor de cabeza, enrojecimiento facial, náuseas, urticaria, fiebre y cansancio.
- Infección del tracto respiratorio superior (15'3%)
- Infección del tracto urinario (17'6%)
- Trombocitopenia autoinmune, linfopenia y leucopenia.

Se comprobó durante los ensayos clínicos que el porcentaje de aparición de estas reacciones adversas fue disminuyendo a lo largo del tiempo de la siguiente forma:

Año	1	2	3	4
%Reacciones Adversas	93'6	86	72'7	49'7

Tabla 1. Porcentaje de aparición de reacciones adversas a lo largo del tiempo.

Se concluyó que los **efectos adversos** que se puede experimentar son:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
 - **Reacciones a la perfusión**
 - **Infecciones:**
- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
 - **Reacciones a la perfusión**
 - Dolor de espalda, cuello, brazos o piernas, dolor muscular, espasmos musculares, dolor articular, dolor de boca o garganta.
 - Malestar general, debilidad, vómitos, diarrea, taquicardia.

- Glándula tiroides hiperactiva o hipoactiva, bocio (inflamación de la glándula tiroides del cuello).

5.2.2. AUBAGIO®. (TERIFLUNOMIDA)

5.2.2.1. ASPECTOS GENERALES

Teriflunomida es un nuevo medicamento que ha mostrado ser prometedor con respecto a la eficacia clínica y a la seguridad en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR).¹²

Respecto a la **posología**, la teriflunomida se administra de forma oral (comprimido recubierto con película) y una vez al día (14 mg/día).¹²

Haciendo referencia a las **propiedades farmacocinéticas**:¹²

- **Absorción.** La biodisponibilidad es aproximadamente del 100%. La comida no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética.
- **Distribución.** Ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas (>99%), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma.
- **Biotransformación.** Se metaboliza de forma moderada y es el único componente detectado en el plasma. La $t_{1/2}$ es de entre 10 y 12 días con un rango de dosis de entre 7-100mg/día.
- **Eliminación.** Se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. Destacamos un procedimiento de eliminación acelerada mediante colestiramina y carbón activo.

Mecanismo de acción.

La teriflunomida presenta una **acción antiproliferativa/antiinflamatoria**.

Se sabe que actúa como un inhibidor reversible de la dihidroorotato dehidrogenasa, enzima mitocondrial clave en la síntesis de novo de pirimidinas en células que proliferan rápidamente, reduce la proliferación de

linfocitos T y linfocitos B, y probablemente atenúe la respuesta inflamatoria a autoantígenos en la esclerosis múltiple.^{12,15,17}

El bloqueo de la DHODH, no afectaría a la proliferación de línea de células hematopoyéticas, ni a los “pools” de pirimidina de estas células, ya que pueden ser generados por la vía alternativa independiente de la DHODH. De esta forma, las funciones homeostáticas básicas de reposo y de células que se dividen lentamente parecen estar conservados, y los linfocitos siguen estando disponibles para la vigilancia inmune.^{12,14,15,16}

5.2.2.2. EFICACIA

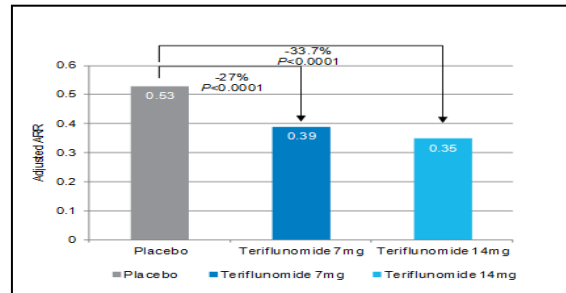
La eficacia del fármaco se midió mediante la realización de diversos ensayos clínicos de fase II y fase III.¹³

TOWER (NCT00751881): Ensayo randomizado, multicéntrico, doble ciego, con grupos placebo y control (n=1169)

- **Participantes:** Pacientes de entre 18 y 55 años, con un valor en la escala EDSS menor o igual a 5.5 y que padecen recaídas clínicas de la enfermedad con o sin progresión.
- **Tratamiento:** Comprimido diario (placebo, 7 mg teriflunomida y 14 mg teriflunomida) durante un periodo de 48-152 semanas.
- **Objetivos:** Evaluar el efecto de la teriflunomida en comparación con el placebo respecto a la frecuencia de recaídas. Evaluar el efecto de la teriflunomida en comparación con el placebo en la progresión de discapacidad..
- **Resultados:** Se produjo una disminución significativa en el índice de recaídas en el caso de tratamiento con teriflunomida con respecto al placebo (22.3% teriflunomida y 36.3% placebo). Respecto a la acumulación de discapacidad (EDSS), en el tratamiento con 14 mg de teriflunomida, se produjo una reducción del 31.5% del riesgo a las 12 semanas significativa con respecto al placebo; esto no ocurriría igual para la dosis de 7 mg frente a placebo.

Datos recogidos de los estudios TEMSO y TOWER.

Figura 3. Índice de recaídas consiguió ser reducido un 33,7% al administrar teriflunomida 14mg frente a placebo (p<0,0001).



TENERE (NCT00883337): Ensayo multicéntrico, randomizado, con grupos paralelos, enmascarado, que pretende estudiar comparativamente la eficacia y seguridad de la teriflunomida e interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple recurrente.

- Participantes: Pacientes de alrededor de 18 años con un valor en la escala EDSS menor o igual 5.5.
- Tratamiento: Pacientes con 7 mg o 14 mg de teriflunomida/ 1 vez al día (comprimido oral) y pacientes con 44 µg IFN-β-1a/ 3 veces semana (administración subcutánea)
- Objetivos: Evaluar la eficacia de las dos dosis de teriflunomida en comparación al interferón, evaluado por el riesgo de fracaso, definido como primer incidente de recaída o la interrupción de tratamiento sin causa. Evaluar la frecuencia de recaídas, satisfacción de los pacientes con el tratamiento y, seguridad y tolerabilidad.
- Resultados: No se demostró una superioridad estadísticamente significativa de la teriflunomida sobre el interferón en cuanto al riesgo de fracaso. Se vio que el índice de recaídas de IFN-β-1a y de 14 mg teriflunomida era similar (0.259 frente a 0.216, respectivamente), sin embargo fue más elevado con 7 mg teriflunomida (0.410); por ello, lo que se sugirió que dosis altas de teriflunomida podría ser similar al IFN-β-1a. Los pacientes notificaron una mayor satisfacción al tratamiento con teriflunomida.

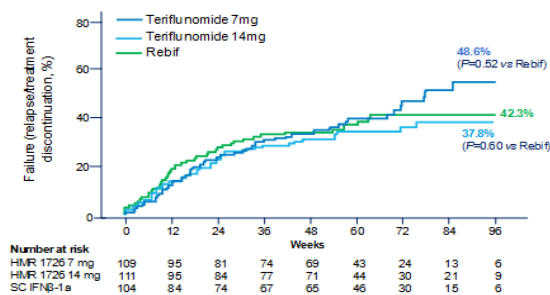


Figura 4. Se representa el riesgo de fracaso (recaídas o discontinuación de tratamiento) frente a las semanas de tratamiento.

5.2.2.3. SEGURIDAD

La teriflunomida es un fármaco en general bien tolerado cuyos datos de seguridad y tolerabilidad proceden de estudios de fase II y fase III.

La seguridad de la teriflunomida fue monitorizada en pacientes con esclerosis múltiple recurrente.

Un total de 1064 pacientes fueron expuestos a la teriflunomida (539 a teriflunomida 7 mg y 525 a teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un periodo medio de unos 2 años en dos estudios controlados mediante placebo (429 y 415 pacientes para teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio comparativo activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con teriflunomida) en pacientes con formas recurrentes de EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).^{12,13}

Las **reacciones adversas notificadas con más frecuencia** en los pacientes tratados con teriflunomida fueron: síntomas pseudo-gripales, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, parestesia, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia.

Los **efectos adversos** que se pueden experimentar son clasificados según su frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): alopecia, alteración de la enzima hepática ALT (alanina aminotransferasa), diarrea y náuseas, parestesia, infecciones e infestaciones.
- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): neutropenia, reacciones alérgicas leves, dolor musculoesquelético, mialgia, ansiedad.

5.2.3. TECFIDERA® (Dimetilfumarato)

5.2.3.1. ASPECTOS GENERALES

El **principio activo** de Tecfidera® es el dimetilfumarato, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

El dimetilfumarato (DMF) es un derivado de segunda generación del ácido fumarínico, cuyo **mecanismo de acción** no es completamente conocido, aunque parece que ejerce una acción dual como citoprotector y antiinflamatorio. El DMF reduce los niveles de algunas citoquinas pro-inflamatorias y aumenta las de otras con propiedades antiinflamatorias. Parece, además, que los efectos directos neuroprotectores de DMF y su principal metabolito monometil fumarato (MMF) en la resistencia celular al daño oxidativo se encuentran mediados a través de la vía del factor nuclear (eritroide-derivado 2), incrementando los niveles nucleares de Nrf2 activa, con la consiguiente regulación de genes antioxidantes. Además, inhibe la actividad de los linfocitos T, desviando la respuesta Th1 a Th2.^{18,19,21}

Posología.

El tratamiento se debe iniciar bajo supervisión médica.

- Dosis inicial: 120 mg dos veces al día.
- Después de 7 días, se incrementa a la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.
- Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción.
- En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

Dimetilfumarato se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de Dimetilfumarato con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.¹⁹

5.2.3.2. EFICACIA

La *eficacia* se evaluaron mediante tres ensayos clínicos, uno en fase II y dos de fase III, del DMF en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) frente a placebo y frente a tratamiento activo: ^{19,20}

Kappos L. et al

- Ensayo clínico en fase IIb. Se comparan diferentes dosis del fármaco frente a placebo.
- 257 pacientes no tratados previamente (naive)
- Durante un periodo de 24 semanas.
- El grupo que recibió 240 mg 3 veces al día presentó un menor número de lesiones captantes de gadolinio ($p<0.001$), de nuevas lesiones hiperintensa en T2 ($p=0.006$) y de nuevas lesiones en T1 hipodensas, comparados con placebo.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron: dolor de cabeza, dolor abdominal y rubor facial. Un 8% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a los efectos adversos, principalmente gastrointestinales.

DEFINE: 109MS301

- Ensayo clínico randomizado, doble ciego
- 2 años de duración
- incluyó a 1.237 pacientes con EMRR
- El DMF redujo el riesgo de recaída en un 49% y un 50% frente a placebo, a las dosis de 2 y 3 veces al día (BID-TID), respectivamente, a los dos años ($p<0.001$).
- La tasa anual de recaídas se redujo un 53% (BID) y un 48% (TID) o, lo que es lo mismo, un 26% de los pacientes tratados experimentó una recaída vs. 46% de los pacientes en el grupo placebo.
- Respecto a los efectos adversos, un 33% de los pacientes tratados con DMF sufrieron rubor facial, aunque fue pasajero.

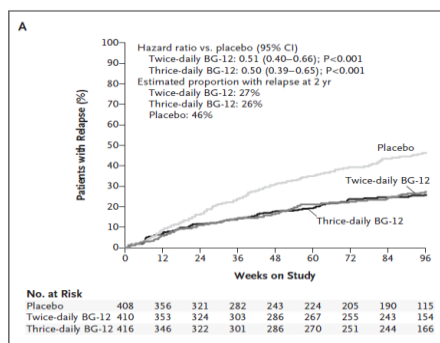


Figura 5. Comparación del número de pacientes con recaídas en función del fármaco que se les administra.

CONFIRM: 109MS302

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y acetato de glatirámico (20 mg/día SC)
- Dos años de duración
- Objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de la administración de 240 mg de DMF administrado 2 ó 3 veces al día (BID/TID) en pacientes con EMRR.
- Se incluyeron 1.430 pacientes.
- Todos los pacientes en grupos con tratamiento activo (DMF y AG) fueron comparados frente a placebo.
 - La variable principal de eficacia fue la tasa anual de recaídas. El DMF redujo en un 44% y un 51% dicha variable frente a placebo a las dosis de 2 y 3 veces al día, respectivamente, a los dos años. AG redujo dicha tasa de recaída en un 29% frente a placebo a los dos años. En los tres casos estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo.
- La variable secundaria de eficacia fue la proporción de pacientes que recayeron a los dos años (34 y 45% respectivamente para las dosis de 2 y 3 veces al día). AG mostró un 29% de reducción frente a placebo. En los tres casos la diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativas.

5.2.3.3. SEGURIDAD

Durante los ensayos se trataron un total 1531 pacientes con Tecfidera.¹⁹

ESTUDIO *DEFINE*:

- Un 96% de los pacientes tratados con Tecfidera sufrieron algún efecto adverso frente al 95% de los tratados con placebo.
- El efecto adverso más común fue el flushing, sufriendolo un 32%(TID) y 38%(BID) frente al 5% del placebo.
- El número de pacientes que sufrieron recaídas se demostró muy superior en los tratados con placebo (46%) frente al 27% de los tratados con el fármaco.
- La diarrea fue experimentada por un 19% (TID) Y 15% (BID) frente al 13% de los tratados con placebo.

ESTUDIO *CONFIRM*

- Un 94% y 92% (BID Y TID respectivamente) sufrieron algún efecto adverso frente al 92% de aquellos que tomaron placebo y el 87% de los del acetato de glatirámero.
- Las recaídas las sufrieron el 31% y 25% frente al 43% de aquellos que recibieron placebo y el 34% de los que tomaban acetato de glatirámero (efecto adverso más común).
- El flushing lo sufrieron el 31 y 24% de los tratados con tecfidera y tan solo el 2 y 4% de los tratados con acetato de glatirámero y placebo respectivamente.
- La nasofaringitis apareció en el 17 y 18% de los tratados frente al 16 y 15% del acetato de glatirámero y el placebo.
- Sufrieron diarrea el 13 y 15% de los que tomaban tecfidera frente al 4% de los tratados con acetato de glatirámero y el 8% de los que recibieron placebo.

5.3- SITUACIÓN TERAPÉUTICA ACTUAL DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN HULP.

La Terapia convencional, primera línea, se introdujo en el hospital entre el 2000 (INF- β 1a, INF β 1b) y el 2002 (Ácido de glatirámero). Los fármacos

de 2º línea se introdujeron a finales de 2008 (Natalizumab) y finales de 2011 (Fingolimob).

Se han analizado los datos de los tratamientos dispensados a los pacientes con esclerosis múltiple desde un servicio de farmacia hospitalario en los años 2012 y 2014 con el objetivo de analizar los tratamientos a lo largo del tiempo. Para ello se ha realizado la exportación de la base de datos de prescripción y dispensación a pacientes externos del programa FARMATOOLS versión 4.2 que acuden al servicio de Farmacia a retirar sus respectivos tratamientos.

Los resultados del número de pacientes tratados y el tratamiento farmacológico correspondiente en cada periodo se reflejan en la tabla siguiente.

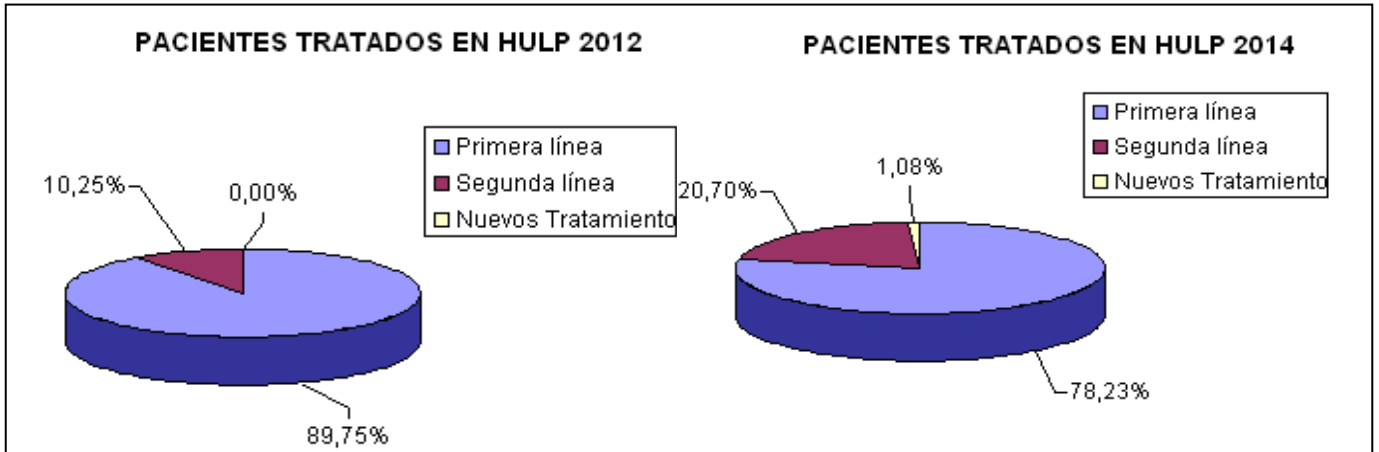
PACIENTES EXTERNOS TRATADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA DE HULP						
	FÁRMACO	2012		2014		Diferencia % 2014-2012
		Número de pacientes	Pacientes que inician tratamiento	Número de pacientes	Pacientes que inician tratamiento	
Primera Línea	INF β 1a (SC)	70		70		Δ14-12= -11.52% P< 0,001
	INF β 1a (IM)	110		86		
	AC. GLATIRAMERO	86		84		
	INF β 1b	58		51		
	TOTAL	324 89,75%	41	291 78,23%	50	
Segunda línea	NATALIZUMAB	36	1	58	3	Δ14-12 = 10,45% P< 0,001
	FINGOLI					
	MOD	1	0	19	3	
	TOTAL	37 10,25%	1	77 20,7%	6 1,08%	
Nuevos Tratamientos	TERIFLUNOMIDA	0	0	2	2	
	DIMETILFUMARATO	0	0	2	2	
	TOTAL	0	0	4	4	
Total pacientes tratados		361	42 11,65%	372	60 16,13%	

Tabla 2. Distribución de pacientes en tratamiento con esclerosis múltiple

El número de pacientes tratados con fármacos de primera línea disminuye en 2014 un 11.42% respecto a 2012 (p<0.001). Consecuentemente aumenta

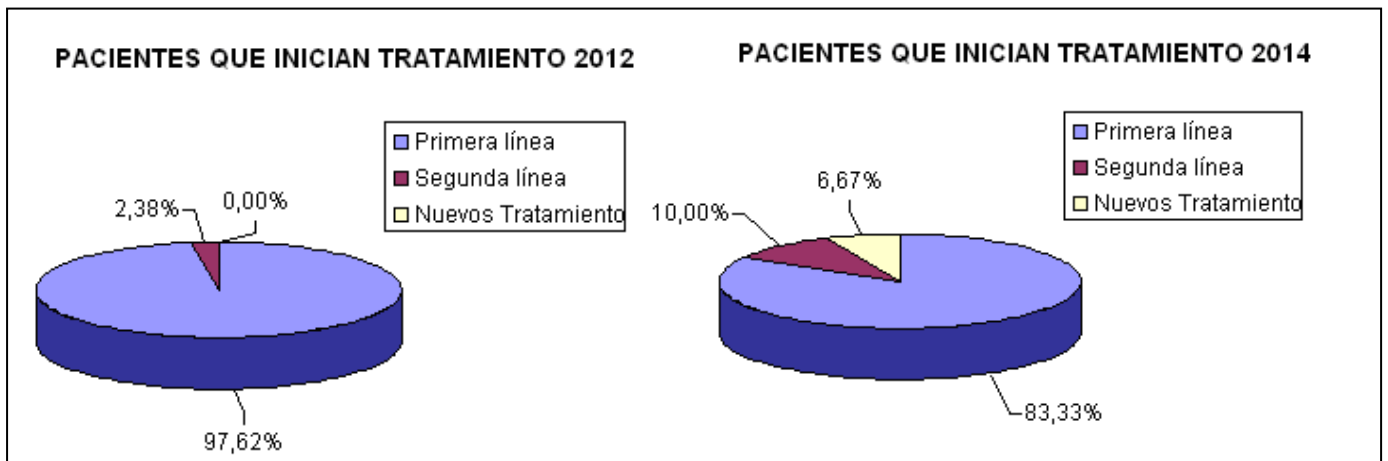
el número de pacientes en tratamiento de segunda línea en un 10.45% ($p < 0.001$) tal y como se refleja en la gráfica 1.

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes en tratamiento de esclerosis múltiple en 2012 y 2014



Conforme va transcurriendo el tiempo, los pacientes en tratamiento previo con medicamentos de primera línea pasan a ser tratamiento con medicamentos de segunda línea y/o nuevos tratamientos (Ver Gráfica 2).

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes que inician tratamiento de esclerosis múltiple en 2012 y 2014.



En cuanto al coste del tratamiento de esclerosis múltiple descritos en la tabla 2, se observa que los tratamientos de segunda línea duplican el coste por paciente con respecto a los tratamientos de primera línea y los nuevos tratamientos también superan el coste a los de primera línea.

COSTE		Mensual (en Euros)	Anual (en Euros)
1º Línea	1º línea (media mensual)	830 €	9.960 €
2º Línea	Tysabry	1.575 €	18.900 €
	Natalizumab	1.539 €	18.468 €
Nuevos Tratamientos	Teriflunomida*	1.095 €	13.144 €
	Dimetilfumarato*	1.074 €	12.888 €

Tabla 3. Coste del tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple

El coste que se refleja es el PVL – Dto + 4% IVA.

* El coste de los nuevos tratamientos para el Hospital Universitario La Paz es de cero euros ya que se trata de tratamientos expandidos; pacientes que estuvieron en un ensayo clínico y ahora el laboratorio se compromete a continuar con su tratamiento a coste cero.

Debido a una mayor incorporación de pacientes a lo largo del tiempo a tratamientos de segunda línea y/o nuevos tratamientos el coste por paciente de Esclerosis Múltiple va incrementándose respecto a años anteriores

6.- CONCLUSIÓN

1. **Alemtuzumab**, aunque su administración es mucho más cómoda que la terapia habitual (dos ciclos con Alemtuzumab durante dos años frente a la aplicación mensual de IFN β 1a) el paciente ha de tener un control exhaustivo de sus niveles hematológicos, tiroideos y renales por lo cual deberá tener revisiones mensuales de los mismos, obligando de igual manera al paciente a tener que acudir al centro y sometiéndose a técnicas invasivas (análisis de sangre).

La elevada eficacia y la mejora de la sintomatología demostrada en los ensayos clínicos hace de Alemtuzumab un fármaco idóneo para el tratamiento de la Esclerosis múltiple remitente recurrente, particularmente en pacientes con fracaso terapéutico con los fármacos de primera elección.

2. **Teriflunomida** es un fármaco de administración oral, lo cual supone una gran ventaja con respecto a los tratamientos actuales de primera línea, sin embargo su eficacia no ha demostrado ser superior a los tratamientos actuales, a pesar de ello, la tolerabilidad al tratamiento y su conveniencia es muy favorable.
3. **Dimetilfumarato** es un fármaco de fácil administración por vía oral que supone una ventaja para el paciente. Ha demostrado conseguir una disminución de la tasa de recaídas y de la progresión de la escala de discapacidad, lo que le convierten en una buena alternativa a los fármacos ya existentes, especialmente frente al acetato de glatirámico, fármaco con el que es comparado en el estudio CONFIRM.

Los efectos adversos que provoca no pueden considerarse graves y podrían ser atenuados con un tratamiento sintomático de los mismos, lo que hace que el fármaco tenga un balance beneficio-riesgo positivo.

4. A lo largo del tiempo se incrementa el nº de pacientes en tratamiento con medicamentos de segunda línea y/o nuevos tratamientos.

Como consecuencia, los costes por paciente de Esclerosis Múltiple se incrementan y seguirán en una tendencia ascendente en años futuros.

7.-BIBLIOGRAFÍA

1. Esclerosis Múltiple, causas, síntomas y epidemiología. Disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000737.htm>. Acceso el 22 de octubre de 2014.
2. Esclerosis múltiple, causas, síntomas y diagnóstico. Disponible en <http://www.dmedicina.com/enfermedades/neurologicas/esclerosis-multiple>. Acceso el 23 de octubre de 2014.
3. Ficha de interferón beta-1a. Disponible en <http://www.vademecum.es/principios-activos-interferon+beta-1a-l03ab07>. Acceso 23 de octubre de 2014.
4. Ficha de interferón beta-1b. Disponible en <http://www.vademecum.es/principios-activos-interferon+beta-1b-l03ab08>. Acceso 23 de octubre de 2014.

5. Ficha del acetato de glatirámero. Disponible en <http://www.vademecum.es/principios-activos-glatir%Elmero+acetato-103ax13>. Acceso el 24 octubre de 2014.
6. Ficha de Natalizumab. Disponible en <http://www.vademecum.es/principios-activos-natalizumab-104aa23>. Acceso el 24 de octubre de 2014.
7. Ficha de Fingolimod. Disponible en <http://www.vademecum.es/principios-activos-fingolimod-104aa27>. Acceso el 25 de octubre de 2014.
8. Ficha técnica de Alemtuzumab. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf. Acceso 15 de Octubre de 2014.
9. Ficha técnica Alemtuzumab. AEMPS/CIMA. Disponible en http://www.vademecum.es/medicamento-lemtrada_prospecto_112869001. Acceso 15 de Octubre de 2014.
10. De Lorenzo-Pinto A, Guadalupe Rodríguez-González C, Ais-Larisgoitia A, Medicina Clínica Elsevier. Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple. 2012. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.008>.
11. Nicholas J, Morgan-Followell B, Pitt D, Racke M K, and Boster A. Libertas Academies. Jouranal of central nervous System disease. New and Emerging Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: What is New and What is to Come. 2012;4; 81-103.
12. Ficha técnica de Aubagio. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf, acceso 20 de octubre de 2014.
13. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) Aubagio. DCI: teriflunomide. EMEA/H/C/002514/0000, 2013. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf, acceso 22 de octubre de 2014.
14. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) Aubagio. DCI: teriflunomide. EMA/379992/2014. Disponible en website: www.ema.europa.eu, acceso 22 de octubre.
15. Tanasescu R, Evangelou N, Constantinescu C S, in a Dove Press journal. Neuropsychiatric Disease and Treatment. Role of oral teriflunomide in the management of multiple sclerosis. 2013; 9: 539-553.
16. Oh J, O'Connor P W, in a Dove Press journal. Neuropsychiatric Disease and Treatment. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. 2013; 9: 177-190.
17. Freedman M S, Therapeutic Advances in Chronic Disease. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. 2013; 4(5):192-205.
18. Ficha técnica Tecfidera – CIMA. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf. Acceso. 17 de octubre de 2014.

19. Ficha técnica Tecfidera – EMEA. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Public assessment report/human/002601/WC500162070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf). Acceso 20 de Octubre de 2014.
20. Flores Moreno S, Bautista Paloma J. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Informe Génesis v. 3.0.
21. Fox R J, M.D., Millar D H, M.D., Phillips J T, M.D., Ph.D., Hutchinson M, F.R.C.P., Havrdova E, M.D., Kita M, M.D., Yang M, M.S., Raghupathi K, M.S., Novas M, M.D., Sweetser M T, M.D., Ph.D., Viglietta V, M.D., Ph.D., Dawson K T, M.D. for the CONFIRM Study Investigators. The New England Journal of Medicine. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. 2012. 367;12.