



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: NUEVOS MEDICAMENTOS PARA
EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

Autor: Escribano Molinero, Rebeca. Marañón Barnusell, Patricia.
Morales Fernández, Laura.

D.N.I.: 51123183W, 02735649Y, 06020277G

Tutor: Vicente Sanchez de Rojas Fernández Cabrera

Convocatoria: Junio 2016

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la desmielinización de las fibras nerviosas, lo que la convierte en una de las principales causas de incapacidad en adultos jóvenes.

A lo largo de los últimos años, los avances en la investigación han permitido instaurar tratamientos más eficaces y diagnósticos más precisos. Sin embargo, no se ha conseguido todavía una curación completa de la enfermedad. La dificultad de esta patología radica en su etiología, que aún no ha sido definida con exactitud y parece tener carácter multifactorial.

El objetivo de este trabajo es informar de los nuevos avances farmacológicos. Se ha llevado a cabo la revisión de la bibliografía de los distintos fármacos que se encuentran en etapas ya evolucionadas de la investigación clínica y se ha analizado detalladamente el perfil de seguridad y eficacia que han demostrado en los ensayos clínicos. Estos fármacos innovadores actúan sobre diferentes dianas y presentan ventajas frente al tratamiento convencional.

Introducción y antecedentes

La EM es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, de carácter autoinmune y crónica, en la que la infiltración de linfocitos conduce a la destrucción de la capa mielina en los axones de las neuronas.¹

La enfermedad, durante las primeras etapas, se manifiesta en ataques agudos, parcialmente reversibles. Las lesiones más características son placas de desmielinización diseminadas, que se forman por infiltrados de células. Además, también son característicos los procesos inflamatorios y la gliosis son. El periodo entre exacerbaciones recurrentes se denomina remisión. Durante esta fase no se produce daño neuronal. Los primeros síntomas de la enfermedad aparecen entre los 20 y 40 años, siendo dos veces más frecuente en mujeres.²

Debido a la gran variabilidad de esta enfermedad, es difícil realizar un pronóstico de la evolución de los pacientes. Sin embargo, se han observado factores que indican una evolución favorable (sexo femenino y aparición del primer brote antes de los 35 años). En general, la esperanza de vida se reduce en 5-10 años.¹

Etiología y epidemiología

La EM es una enfermedad en la que se produce una reacción inmunológica contra elementos del propio organismo, que son detectados como extraños. Se ha propuesto que existe un antígeno auténtico que actúa mimetizando las proteínas de la mielina de las

neuronas.³La EM no es controlada únicamente por la genética, sino que la susceptibilidad de padecer EM depende de la interrelación de factores ambientales con la predisposición genética heredada. De este modo, la prevalencia de la EM en el mundo es desigual.¹

Se estima que la EM afecta a unos 2,5 millones de personas en todo el mundo. En España, se calcula que la prevalencia de afectados es de 46.000 casos, de los cuales un 70% son mujeres.^{3,4}

Aspectos clínicos

Como consecuencia de la desmielinización de las fibras nerviosas se produce una disminución en la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos. El grado de anormalidad de la conducción es muy amplio, de ahí que la esclerosis múltiple sea muy variable tanto en su forma de inicio como en su evolución.³ Sin embargo, actualmente se distinguen cuatro formas clínicas de esta enfermedad:

- Remitente- recurrente (RRMS): afecta al 80% de los casos. Los síntomas se presentan en brotes de duración variable y después desaparecen. Con el tiempo, la recuperación es incompleta y aparecen síntomas persistentes.
- Progresiva secundaria (SPMS): el 65% de pacientes con RR, al alcanzar la mediana edad, entran en la fase progresiva de la enfermedad. Se caracteriza por una progresión continua con un empeoramiento gradual, con o sin brotes ocasionales y recuperaciones menores. La respuesta a la inmunoterapia en esta fase es reducida.
- Progresiva primaria (PPMS): afecta al 10% de los casos y se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, presentando sólo progresión de la enfermedad, con empeoramiento constante de los síntomas. No hay periodos de remisión, sólo fases de estabilidad ocasionales.
- Progresiva recidivante (PRMS): es la forma más atípica, con progresión desde el comienzo, aunque a diferencia de la forma progresiva primaria, hay brotes agudos.

Actualmente existe controversia sobre la existencia de otra posible forma clínica, la esclerosis benigna. Según algunos especialistas, corresponde a un cuadro RR sintomáticamente muy leve y con discapacidad mínima.^{1,2,3}

Dependiendo de la ubicación de la lesión, el paciente con EM experimenta diferentes síntomas, estos pueden ser de carácter intermitente o persistente. No todas las personas van a experimentar todos los síntomas ni en la misma medida. Los síntomas más característicos

son: síntomas motores, síntomas sensitivos, neuritis óptica y síntomas mentales. Otros síntomas menos frecuentes, pero que aparecen en fases más avanzadas de la enfermedad son: problemas urinarios, trastornos del aparato digestivo y disfunción sexual.³

Tratamiento

Por el momento no existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad y sus objetivos consisten en reducir la gravedad y la frecuencia de las recaídas, limitar la discapacidad persistente, aliviar los síntomas y promover la reparación tisular.^{3,5}

En la siguiente tabla se incluyen los principales fármacos indicados para el tratamiento:

CLASIFICACIÓN	OBJETIVO	TRATAMIENTO	NOMBRE COMERCIAL	RUTA DE ADM	MEC ACCIÓN	RESULTADO DEL TTO	EFFECTOS ADVERSOS
TTO DEL BROTE	Acortan la duración e intensidad de los brotes	Corticosteroides (metilprednisolona)	Medralone®	IV	Atienden al carácter inflamatorio e inmunológico de la enfermedad.	Acortan la duración e intensidad de los brotes	Palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, insomnio.
		Plasmaféresis		IV	Tto del plasma para eliminar los AC desmielinizantes.	Alternativa en intolerancia a corticosteroides	Calambres musculares, hipotensión.
TTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD	Prevenir la discapacidad neurológica a largo plazo. Reducir la frecuencia e intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad asociada con la transición a la forma SPMS.	Interferón beta 1a	Avonex®	IM 1/semana	Análogo a citocina	Reducción en la tasa de brotes.	Efectos adversos de tipo gripal. Síntomas neurológicos transitorios.
			Rebif®	SC 3/semana			
		Interferón beta 1b	Betaferón® Extavia®	SC días alternos	Análogo a citocina no glucosilado	Reducción del 30% de la tasa de brotes	Vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones
		Acetato de Glatirámero	Copaxone®	SC diaria o 3/semana	Péptidos sintéticos Inductores de linfocitos T		
		Fingolimod	Gilenya®	Oral 1/día	Modulador del receptor de esfingosina-1P produce redistribución de los linfocitos	Disminuye riesgo de inflamación y lesiones en tejido nervioso	Efectos teratogénos y embriotóxicos en roedores.
		Fumarato de dimetilo	Tecfidera®	Oral 1/día	Agente antiinflamatorio, inmunomodulador y antioxidante.	Efecto protector sobre las neuronas y oligodendrocitos.	Sofocos, diarrea, dolor abdominal y exantema.
Natalizumab	Tysabri®	IV 1/mes	Ac monoclonal que inhibe las moléculas de adhesión. Evita la penetración de leucocitos al SNC.	Reducción de la tasa de brotes.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)		

TTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD	2ª Línea (inmunosupresores)		Alemtuzumab	Lemtrada®	IV (Ciclos anuales)	Ac monoclonal, activa citólisis. Disminuye el efecto de las células del SI sobre la mielina.	Reduce un 50-80% la tasa anual de recaídas.	Eventos de tipo autoinmune: tiroideo, trombocitopénico y renal.
		Se administrarán cuando, a pesar de haber recibido otro Tratamiento, continúan apareciendo brotes o signos de actividad.	Ciclofosfamida	Cytosan®	IV	Disminución de células en rápida proliferación como son las linfoides.	Beneficiosa en <40 años.	Efectos tóxicos graves.
			Azatioprina	Imurel®	IV u Oral			
			Mitoxantrona	Novantrone®	IM cada 3 meses	Agente intercalante del DNA. Efecto citocida.	Efecto sobre las caídas y la progresión.	Nauseas, amenorrea, infecc respiratorias.
		Teriflunomida	Aubagio®	Oral 1/día	Inhibe la proliferación de linfocitos B y T activados.	Nivel de eficacia modesto aunque clínicamente relevante.	Trastornos hepáticos y digestivos.	
TTO SINTOMÁTICO	Consiste en tratar cada uno de los diferentes síntomas que derivan de la EM, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente.	Fampiridina	Fampyra®	Oral	Bloqueante de canales de K+. Prolonga la repolarización e intensifica el potencial de acción.	Mejora de la velocidad de marcha.	Perfil de toxicidad complejo aunque sin riesgos graves.	
		Nabiximoles	Sativex®	Bucal	Agonistas de receptores CB1. Protegen al SN de sobreactivación.	Tratamiento de espasticidad	Mareos, fatiga, somnolencia, nauseas y sequedad de boca.	

Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica sobre los nuevos tratamientos contra la EM, resumir los principales datos de seguridad y eficacia observados en los ensayos clínicos y destacar el importante papel que podrían desempeñar en la terapéutica de esta patología.

Material y métodos

Se realizó una revisión de la bibliografía relacionada con nuevos fármacos para la EM y su panorama actual, así como el futuro de tratamiento de esta patología. Para ello, se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, Clinical Trials, Google Scholar y en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec) a través de la web de la AEMPS. En este último caso se realizó una búsqueda avanzada, utilizando como palabras clave “Esclerosis Múltiple”. En el caso de PubMed la estrategia ha sido hacer búsqueda libre escribiendo “multiple sclerosis” y el nombre del fármaco sobre el que queríamos encontrar artículos.

Se seleccionaron los artículos científicos y ensayos clínicos tanto de fase 2 como de fase 3 y a partir de ellos se realizó una pequeña revisión de cada fármaco resumiendo su mecanismo de acción, los principales datos de eficacia y seguridad obtenidos en los estudios realizados y se presentan clasificados en función de su mecanismo de acción y la diana farmacológica sobre la que actúan.

Resultados y discusión

Moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)

El receptor de esfingosina está implicado en la regulación de diversas respuestas celulares, entre ellas la salida de los linfocitos de los ganglios. Existen 5 subtipos de receptores que se encuentran en distintas localizaciones.

Los moduladores son antagonistas indirectos, compiten por el sitio de unión con la esfingosina cuando el antagonista se une al receptor se internaliza y se degrada, lo que previene la salida de los linfocitos de los ganglios. Esto se traduce en una disminución del número de linfocitos T circulantes, de su migración al SNC y su infiltración en órganos afectados. Los linfocitos T están implicados en la destrucción de la mielina, por lo que reducir sus niveles en el SNC es una estrategia terapéutica válida.

El Fingolimod (Gilenya®) fue autorizado en 2011 por la EMA, se administra por vía oral una vez al día, pero su principal problema son sus efectos secundarios, bradicardia y bloqueo ventricular, ya que es un modulador no selectivo. Su eficacia ha llevado a la

búsqueda de otros moduladores del receptor S1P con mayor selectividad por el subtipo 1 para minimizar los efectos adversos.⁶

Ponesimod

El Ponesimod es un fármaco activo por vía oral, una vez al día, con una selectividad elevada por el receptor S1P₁. Además de disminuir la concentración en sangre periférica de linfocitos, el ponesimod previene su acceso al SNC y tiene efecto neuroprotector directo.

Se realizó un ensayo clínico de fase IIb que duró 24 semanas con 464 pacientes. Se comparó el ponesimod (10, 20 y 40 mg) frente a placebo para evaluar su eficacia, seguridad y tolerabilidad en RRMS. Actualmente se está estudiando su efecto a largo plazo en una extensión del ensayo de 5 años (Clinicaltrials.gov identifier: NCT01093326).

Los efectos observados fueron dosis-dependientes. Se observó una disminución en las lesiones cerebrales, una reducción de la cantidad de linfocitos en sangre y una disminución de las recaídas. El ponesimod se elimina del organismo completamente en una semana, por lo que sus efectos adversos son reversibles tras una semana sin tratamiento. En general, el ponesimod es seguro y bien tolerado.

Los efectos adversos cardiacos se han relacionado con la primera dosis, y se ha demostrado que realizando una dosificación gradual, comenzando por 10 mg hasta 40 mg, se reduce su incidencia. Al igual que el fingolimod, el ponesimod es teratogénico.⁷

Este ensayo clínico permitió determinar que la dosis de 20 mg proporciona un nivel de eficacia adecuado para continuar los ensayos de fase III. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III (OPTIMUM). Se trata de un estudio doble ciego, multicentro y aleatorizado, que compara la eficacia y seguridad del ponesimod frente a la Teriflunomida. Está previsto que concluya en 2018. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02425644).⁸

Siponimod

El siponimod es un fármaco que se administra una vez al día por vía oral. Es un modulador selectivo de los receptores S1P₁ y S1P₅. Al igual que en el caso del ponesimod, esta selectividad permite aumentar la eficacia y seguridad frente al fingolimod en la RRMS. De igual manera que el ponesimod, el siponimod tarda en eliminarse una semana.

La eficacia y seguridad de siponimod frente a placebo se ha comprobado en el ensayo BOLD (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00879658). Se trata de un ensayo de fase II, doble ciego y aleatorizado. La dosis más elevada de siponimod (10 mg) logró reducir el número de recaídas frente a placebo y se registraron un 80% menos de lesiones cerebrales en las

resonancias magnéticas nucleares (RMN). Los resultados para la dosis de 2 mg fueron similares. La dosis de 2 mg fue la escogida para continuar con estudios en el futuro, ya que tiene buena seguridad y eficacia.

Del mismo modo que con el ponesimod, se observó que las primeras dosis de siponimod producían bloqueo atrioventricular y bradicardia. Una dosificación gradual reduce la incidencia de estos efectos adversos.⁹

Este estudio demostró que el siponimod es seguro y eficaz a dosis bajas, por lo que la dosis de 2 mg se seleccionó para llevar a cabo un ensayo de fase III (EXPAND) que está previsto que concluya en 2017. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01665144).¹⁰

Ozanimod

El ozanimod es un modulador de los receptores S1P selectivo de los subtipos 1 y 5 que se administra vía oral una vez al día. En 2015 se presentaron los resultados de un ensayo clínico de fase II en 258 pacientes con EMRR. Se trata de un ensayo clínico combinado de fase II/III (RADIANCE). El fármaco logró reducir las lesiones cerebrales nuevas (RNM) en un 84%, y los participantes mostraron hasta un 53% menos de recaídas durante el curso del ensayo comparado con el placebo.

El ozanimod tiene una vida media de 19 horas y tiene una distribución amplia en el organismo. Como consecuencia, los efectos adversos asociados a la primera dosis son mucho menores. Para mitigar aún más los efectos adversos de la primera dosis, se realizó una dosificación gradual a los pacientes. Con esto se consiguió que la bradicardia y el bloqueo cardiaco que presentan los fármacos de este mismo grupo no sucedieran con el ozanimod.¹¹

El ozanimod ha demostrado que posee un perfil de seguridad y eficacia adecuado para el tratamiento de pacientes con EMRR. Actualmente hay dos ensayos de fase III que comparan el ozanimod frente a interferón β 1-a, RADIANCE (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02047734) y SUNBEAM (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02294058). Ambos estudios está previsto que concluyan en 2017.^{11, 12}

Inhibidores de la tirosin kinasa

Los inhibidores selectivos de tirosin kinasa son capaces de controlar la migración y actividad y degranulación de los mastocitos, controlando de este modo los mediadores vasoactivos y proinflamatorios liberados por estas células. Los mastocitos participan activamente en la patogénesis de la EM ya que favorecen el proceso inflamatorio.

Masitinib

El Masitinib es un inhibidor selectivo de tirosín kinasa. Además, la acción inhibitoria del masitinib tiene también efecto sobre la activación de células dendríticas las cuales son esenciales en la diferenciación de los linfocitos Th, los cuales están implicados en la patogenia de la EM.

Se realizó un ensayo de fase IIa doble ciego, randomizado y controlado por placebo multicéntrico para comprobar la mejoría de los síntomas y la progresión de la EM en comparación con un placebo. Se seleccionaron 35 pacientes de entre 18 y 60 años diagnosticados con PPMS o SPMS, que fueron tratados durante 12 meses con placebo o masitinib en dosis de 6 mg/kg/día por vía oral (dos tomas diarias).

En cuanto a los resultados, una vez que las puntuaciones fueron equilibradas entre los subgrupos, se comprobó que el masitinib tenía efectos positivos sobre la enfermedad lo cual se refleja en una mejoría en la puntuación MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite o escala funcional compuesta para la esclerosis múltiple) en comparación con un empeoramiento en el grupo tratado con placebo.

La proporción de pacientes que reportaron algún efecto adverso fue similar entre todos los grupos, siendo los más comunes en el grupo de masitinib la astenia, erupciones (rash), náuseas, edema y diarrea. Sin embargo, el grupo de masitinib presentó un 10% más de problemas hemáticos presentándose un caso severo de neutropenia.¹³

Actualmente se está realizando un estudio de fase 3 para evaluar la eficacia del Masitinib en 600 pacientes con EM de tipos PP y SP (libre de recaídas). Los participantes recibirán masitinib o placebo durante un periodo de 96 semanas y serán evaluados en función de la mejoría en movilidad, coordinación brazo/mano y función cognitiva.¹⁴

Anticuerpos monoclonales

Antagonista del receptor de interleucina 2 (IL-2)

El receptor se encuentra en la membrana de los linfocitos activados. La IL 2 regula la actividad de un tipo de célula llamada *Natural Killer* (NK). Las células NK son importantes en la defensa inmunitaria innata, tienen un papel fundamental en la inmunidad frente a virus y células tumorales. En función de la cantidad de CD56 que presenten en su superficie, estas células NK se clasifican en CD56^{bright} y CD56^{dim}. Se ha vinculado el mecanismo de acción Daclizumab con un aumento en las primeras, que se cree que tienen a la capacidad para acceder al SNC y eliminar a los linfocitos T autorreactivos responsables de este trastorno.

Daclizumab

Se trata de un anticuerpo IgG monoclonal que actúa como antagonista del receptor de interleucina 2 (IL-2) que se une específicamente y con gran afinidad a la subunidad alfa de dicho receptor (CD25), impidiendo la unión del ligando endógeno.

Daclizumab fue el primer anticuerpo aprobado por la FDA para inmunosupresión en trasplante renal. Recientemente se ha visto que el tratamiento anti CD25 es eficaz para la esclerosis múltiple.

La Agencia Europea de Medicamentos, EMA, ha recomendado la concesión de la autorización de comercialización de Zinbryta®, proceso de alto rendimiento de Daclizumab o Daclizumab HYP, el cual posee una menor citotoxicidad anticuerpo-dependiente.^{15,16}

Se llevaron a cabo dos estudios de fase II para evaluar la eficacia de Daclizumab en monoterapia (SELECT) y en combinación con IFN β (CHOICE) en RRMS. El ensayo clínico SELECT (Clinicaltrials.gov NCT00390221) fue un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, multicéntrico. El objetivo del estudio era evaluar la eficacia y seguridad de Daclizumab HYP en pacientes con RRMS en monoterapia durante un año. Se administró aleatoriamente Daclizumab 150 mg o 300 mg o placebo cada 4 semanas durante 52 semanas por vía subcutánea.

El número anual de recaídas, la variable principal, fue menor en los pacientes tratados con Daclizumab. Al año, el tratamiento con Daclizumab, resultó en una reducción del 54 % y del 50% con la dosis de 150 y 300 mg respectivamente. Además, en relación con la progresión de la discapacidad se observó un 57% de reducción del avance con la dosis de 150 mg y un 43% con la de 300, ambas en la semana 52 y comparado con el placebo.^{15,17}

El estudio CHOICE (ClinicalTrials.gov, NCT00109161) fue aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y contra placebo. A los pacientes se les administró aleatoriamente, en adición al interferón, Daclizumab subcutáneo 2 mg/kg cada 2 semanas (grupo de alta dosis + IFN β), 1mg/kg cada 4 semanas (grupo con baja dosis + IFN β) o placebo 24 semanas (sólo IFN β).

La variable primaria fue el número de nuevas lesiones o lesiones dilatadas observadas por medio de contraste de gadolinio. Se encontró una notable disminución en el grupo de pacientes con altas dosis de Daclizumab + IFN β , reduciendo las lesiones en un 72%, frente a un 25% en el grupo de dosis baja, comparados ambos con el placebo.

En general, Daclizumab fue bien tolerado y los efectos adversos se encontraban igualmente distribuidos. Sin embargo, los más graves eran más comunes en los grupos con Daclizumab, principalmente éstos consistían en infecciones. Además, dos pacientes pertenecientes al grupo de Daclizumab desarrollaron enfermedades malignas.

Por último, el tratamiento con Daclizumab se ha relacionado con la aparición de reacciones cutáneas de variada intensidad y naturaleza, que revertían espontáneamente tras una terapia con corticoides tópicos. A diferencia de otros tratamientos similares, Daclizumab no se vinculó con alteraciones significativas en el recuento de linfocitos B.^{15,18}

A continuación del ensayo SELECT se inició SELECTION (ClinicalTrials.gov NCT00870740), un ensayo de fase III doble ciego, frente a placebo, de un año de duración.

Los pacientes que en SELECT recibieron placebo se les administró aleatoriamente Daclizumab 150 mg o 300 mg y aquellos que recibieron el fármaco se les asignó de manera aleatoria a, o bien seguir con el tratamiento o someterse a una suspensión del tratamiento de 24 semanas antes de reiniciar el tratamiento.

El estudio tenía tres objetivos, ver la seguridad y eficacia de Daclizumab tanto en los pacientes que iniciaban el tratamiento como en aquellos que llevaban ya 2 años, y observar el impacto del período de suspensión y la eficacia y seguridad en la reiniciación del tratamiento.

Los resultados en el grupo que en SELECT tenían placebo y se les había pautado Daclizumab consistieron en una reducción en la tasa anual de recaídas y del número lesiones y también, en una disminución del número de pacientes que presentaban una progresión en la discapacidad a los 3 meses.

En los pacientes que continuaron con el tratamiento asignado en SELECT se mantuvo la tasa anual de recaídas y un 88% permaneció sin progresión de la discapacidad en estos 2 años. En los pacientes que estuvieron sin tratamiento 24 semanas se vio un aumento en las lesiones, pero no era suficiente evidencia para considerarse el restablecimiento de la enfermedad.

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos y la inmunogenicidad no se vieron incrementados durante el segundo año de tratamiento ni durante el periodo de suspensión y reiniciación. Los efectos adversos fueron similares a los observados ya en CHOICE.

Se observó también aquí la aparición de 4 enfermedades de carácter maligno, tres de los pacientes que las padecieron pertenecían al grupo de Daclizumab. A este hecho, hay que

sumarle la muerte de uno de los pacientes con Daclizumab por hepatitis autoinmune y fallo renal. Cabe destacar la elevación de LFT en un 4% de los pacientes con Daclizumab cinco veces superior a lo considerado normal, frente a un 1% en los tratados con placebo.^{15,19}

Además de estos ensayos, existen otros tres en ejecución con el fin de obtener más información:

El ensayo SELECTED, en fase II, multicéntrico y abierto, tiene como objetivo examinar a largo plazo Daclizumab en monoterapia en aquellos sujetos que completaron el estudio SELECTION.

Dos ensayos en fase III están siendo ejecutados para investigar la inmunogenicidad, farmacocinética y farmacodinamia de la administración en jeringas precargadas (OBSERVE) y para determinar la superioridad de Daclizumab HYP comparado con IFN β 1a en la reducción de la tasa de recaídas (DECIDE).¹⁵

Anticuerpos anti CD-20

El CD20 es una fosfoproteína expresada en la superficie de los linfocitos B. No se expresa en las células pro-B ni en las células plasmáticas. La unión del anticuerpo al CD20 provoca una reducción del número de células CD20⁺ por medio de tres mecanismos: citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (los monocitos, macrófagos y células NK median la lisis de células B), citotoxicidad mediada por el sistema del complemento e inducción de la apoptosis de células B directamente por la unión del fármaco.²⁰

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal diseñado por ingeniería genética que reduce las células B CD20⁺. Como consecuencia, la producción de anticuerpos y citoquinas y la presentación de antígenos mediada por células B se ven afectadas.²⁰

En 2008 se llevó a cabo un ensayo de fase II en pacientes con RRMS (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00097188). Se trató de un estudio doble ciego de 48 semanas que incluyó a 104 pacientes, a los que se les administró 1 g de rituximab intravenoso o placebo. Se observó una reducción en el número de lesiones realizadas con gadolinio y una reducción en las lesiones T2 en el grupo tratado con rituximab.²¹

En 2009 se llevó a cabo un ensayo de fase II, OLYMPUS (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00087529), que incluyó a 439 pacientes con PPMS. Se les administró 1 g de rituximab intravenoso o placebo una vez cada 24 semanas durante 96 semanas. En este estudio se

observó que la reducción de las células B puede afectar a la progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes (menores de 51 años) y en pacientes con lesiones realizadas con gadolinio. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la reducción de la progresión de la enfermedad en el conjunto de pacientes.²²

Los efectos adversos encontrados fueron principalmente relacionados con la infusión, siendo más frecuentes en la primera administración. Después de la primera administración, estos efectos adversos disminuyeron. No se demostró que el rituximab aumentase la frecuencia de infecciones, pero sí que produce la reactivación del virus de la hepatitis B. Además, se ha observado que hay un grupo de pacientes con neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes en los que se puede desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva.²⁰

Ocrelizumab

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD20, que está diseñado para unirse a un epítipo diferente pero solapado del CD20. Al ser humanizado es menos inmunogénico que el rituximab, porque produce menos anticuerpos humanos anti-humano. Este fármaco es de administración intravenosa.

En un ensayo de fase II, el ocrelizumab demostró que es capaz de reducir las lesiones T1 realizadas con gadolinio, así como la tasa anual de recaídas, frente a placebo y frente a IFN-β1a. Este ensayo se realizó en 220 pacientes con RRMS a los que se administró ocrelizumab (300 y 1000 mg), placebo o IFN-β1a (Rebif®).²⁰

Varios ensayos en fase III han sido llevados a cabo en los últimos años para evaluar la eficacia y seguridad del ocrelizumab en pacientes con EM: dos ensayos idénticos con pacientes con RRMS y un ensayo en pacientes con PPMS.

En los ensayos con pacientes RRMS, OPERA I y OPERA II (Clinicaltrials.gov identifier: NCT01412333, NCT01247324), se comparó el ocrelizumab (300 y 600 mg) frente a IFN-β1a (44 µg Rebif®). Se observó una reducción del 46 y 47%, respectivamente, en la tasa anual de recaídas en el grupo de ocrelizumab, una disminución de la progresión de la enfermedad de un 40%, una reducción de las lesiones T1 realizadas con gadolinio de un 94 y 95% y una disminución de las lesiones T2 de un 77 y 83%.

Los efectos adversos observados en el grupo tratado con ocrelizumab fueron similares a los encontrados en el grupo de Rebif®, siendo los más frecuentes los efectos adversos relacionados con la infusión.²³

En el ensayo con pacientes PPMS, ORATORIO (Clinicaltrials.gov identifier: NCT01194570), se administraron 300 mg de ocrelizumab contra placebo. Se observó una disminución del 24% en el riesgo de progresión de discapacidad clínica y una reducción del volumen de lesiones T2 y de la pérdida de volumen cerebral comparado con el grupo placebo. Los efectos adversos fueron similares a los de ensayos anteriores.²³

Ofatumumab

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al CD20, y está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. De igual modo que en los fármacos de este mismo grupo, el ofatumumab es administrado por vía intravenosa.

Se ha llevado a cabo un ensayo en fase II (Clinicaltrials.gov identifier: NCT01457924) en el que se administró ofatumumab (100, 300 y 700 mg) o placebo a 38 pacientes cada 2 semanas durante 24 semanas. Se observó que el número de lesiones T1 nuevas realizadas con gadolinio disminuyó significativamente en el grupo tratado frente al placebo, además de reducir las lesiones T2. Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos humanos anti-humanos, por lo que el ofatumumab puede ser menos inmunogénico que el resto de fármacos de este grupo.²⁴

Inmunomoduladores

Laquinimod

El laquinimod es un agente inmunomodulador oral que se desarrolló para el tratamiento de la RRMS. Estructuralmente es similar al roquinimex, que también fue desarrollado para el tratamiento de esta enfermedad, pero que demostró efectos adversos graves, por lo que no se continuó con su desarrollo. El laquinimod tiene mayor eficacia que el roquinimex pero no tiene estos efectos adversos.

El laquinimod actúa como inmunomodulador y tiene efecto neuroprotector, pero no es un inmunosupresor. Este fármaco actúa reduciendo la infiltración de células T en el SNC y reduce la secreción de citoquinas. Además interfiere con la diferenciación patológica de células T en los subtipos Th1, Th17 y Th2.

Antes de comenzar los ensayos de fase III se llevaron a cabo dos ensayos de fase II y una extensión de uno de ellos. En el primer ensayo se compararon dosis de 0,1 y 0,3 mg de laquinimod frente a placebo en 209 pacientes con EM. Los efectos del laquinimod parecieron ser dosis-dependientes, con una reducción en las lesiones cerebrales, pero sin efecto en la función neuronal.

En el ensayo en fase II (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00349193) se compararon dosis de 0,3 y 0,6 mg frente a placebo en 306 pacientes durante 24 semanas. Fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y randomizado. Se observó una reducción de un 40% en las lesiones realizadas con gadolinio y en las lesiones T2 en la dosis de 0,6 mg pero no en la de 0,3 mg. Este ensayo se extendió hasta 36 semanas, y se comparó las dos dosis de laquinimod. Se concluyó que los efectos tardaban más en aparecer con la dosis más baja.

El laquinimod demostró un perfil de seguridad adecuado para continuar con los ensayos de fase III. Se han llevado a cabo un total de 4 ensayos: ALLEGRO; BRAVO, CONCERTO y ARPEGGIO.

El estudio ALLEGRO (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00509145) se llevó a cabo en 1106 pacientes con RRMS durante 24 meses. Se comparó frente a placebo la dosis de 0,6 mg. Se observó una reducción en la tasa de recaídas durante los dos años del estudio. La progresión de la discapacidad se redujo ligeramente. Del mismo modo que en los ensayos de fase II, las lesiones T2 y las lesiones realizadas con gadolinio se vieron reducidas. El principal efecto adverso observado fue la elevación de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT). Además, el laquinimod no está recomendado en el embarazo y lactancia, y puede interactuar con otros fármacos por su efecto en el CYP34A.

En BRAVO (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00605215) se comparó el laquinimod frente a placebo y también frente al IFN β -1a (Avonex®). Se llevó a cabo durante 24 meses en 1331 pacientes. Después de un ajuste debido a una descompensación entre los grupos se observó una reducción de la tasa anual de recaídas y de las lesiones cerebrales en comparación con el grupo placebo. Cuando se comparó frente al IFN β -1a se vio que esta reducción también era significativa. El perfil de seguridad fue similar al del ensayo ALLEGRO.²⁵

En mayo del 2014 la EMA denegó la aprobación de este fármaco, por lo que el laboratorio (Teva) comenzó estudios adicionales en pacientes con RRMS y PPMS.²⁶

El estudio CONCERTO (Clinicaltrials.gov identifier: NCT01707992) tiene como objetivo analizar la eficacia, seguridad y tolerabilidad frente a placebo en 2199 pacientes, y medir el cambio en el volumen cerebral y en las recaídas. Está previsto que concluya en 2017.²⁷

Finalmente, el estudio ARPEGGIO (Clinicaltrials.gov identifier: NCT 02284568) es un ensayo en fase II que compara el laquinimod frente a placebo en 375 pacientes con PPMS.

Tiene como objetivo medir el cambio en el volumen cerebral tras 48 semanas, así como medir la progresión de la enfermedad, el número de nuevas lesiones T2 y el tiempo que se tarda en caminar 25 pies (7,62 m). Está previsto que concluya en 2017.²⁸

Células troncales mesenquimales autólogas derivadas de médula ósea

Actualmente se está realizando el estudio EMMES, el cual se encuentra en fase de reclutamiento. El centro de investigación se encuentra en Barcelona, donde se están reclutando pacientes con EM (McDonald 2010) de tipo Recurrente-Remitente o Secundariamente Progresiva.

Su objetivo principal es evaluar la seguridad y tolerabilidad del fármaco XCEL-MC-ALPHA, cuyo principio activo son células mesenquimales troncales adultas autólogas de médula ósea expandidas y criopreservadas, y es administrado por vía intravenosa. Para ello se evalúa la incidencia de acontecimientos adversos por órganos y sistemas por tratamiento, así como su gravedad, intensidad y relación de causalidad.

El objetivo secundario del estudio es evaluar la eficacia del fármaco mediante el número acumulado de lesiones que se realzan con gadolinio en la secuencia T1 en ambos grupos de pacientes, los que están siendo tratados con placebo y los que están siendo tratados con XCEL-MC-ALPHA.²⁹

Discusión

Tras examinar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos de estos nuevos fármacos para el tratamiento de la EM, se procede a su interpretación con el fin de concluir si pueden ser considerados como un avance en la terapéutica de esta patología, o si, por el contrario, los hallazgos no son suficientes significativos o los efectos adversos suponen una limitación para su empleo.

Los datos obtenidos sobre los moduladores del receptor S1P en ensayos clínicos confirman que estos fármacos son eficaces en la reducción de las lesiones cerebrales, y por tanto, potencialmente útiles para la terapéutica de la EM. Dentro de este grupo, el Ozanimod ha demostrado ser el más seguro, provocando pocos efectos adversos y leves, pero con una eficacia similar al Siponimod y Ponesimod.

El efecto que tiene Masitinib sobre los mastocitos y las células dendríticas ha demostrado poder ser adaptado para el tratamiento de la EM, ya que se observaron respuestas positivas con este fármaco, evaluadas según la escala MSFC. Los efectos adversos que se

produjeron durante el ensayo no fueron graves, consistieron en edema, diarrea y náuseas principalmente, y por tanto, no suponen una limitación para su uso.

Los moduladores del receptor de S1P y Mastinib tienen en común la administración oral, esta característica supone una gran ventaja frente a los tratamientos actuales para esta patología. No hay duda de que estos fármacos mejorarían la adherencia y la calidad de vida de los pacientes al simplificar significativamente el tratamiento. Además, evitando la administración parenteral se reducirían algunos de los efectos adversos. Sin embargo, estos fármacos han sido evaluados en ensayos clínicos contra placebo, por lo que aún se desconoce si podrían sustituir completamente a los tratamientos actuales.

En los tres ensayos llevados a cabo para estudiar la potencial eficacia de la monoterapia con Daclizumab se obtuvieron resultados prometedores en varias variables de la enfermedad, como son la aparición de nuevas lesiones, la tasa de recaídas y la progresión de la discapacidad. En el estudio CHOICE, a pesar de que tenía una duración de solamente 6 meses, sirvió para concluir que el tratamiento conjunto de Daclizumab con interferón suponía una reducción en las lesiones frente a la monoterapia con interferón.

Por tanto, Daclizumab ha demostrado ser eficaz y capaz de mejorar parámetros de esta enfermedad en todos los estudios. Sin embargo, a pesar de ser generalmente bien tolerado, algunos eventos relacionados con la seguridad son de gran preocupación. La aparición de reacciones cutáneas, aumento de enzimas hepáticas, infecciones y enfermedades autoinmunes secundarias a este tratamiento pueden limitar el uso de este fármaco. Son necesarios más estudios para identificar los marcadores que hacen propensos a los pacientes de sufrir estas complicaciones y el perfil beneficio/riesgo.

Otra característica destacable es la posología de este fármaco, su administración mensual supone una gran ventaja frente a otros tratamientos de la EM inyectables cuya administración es más frecuente. Al igual que ocurre con los moduladores de S1P y Mastinib, podría mejorar la situación actual de los pacientes.

En cuanto a los anticuerpos anti CD20, todos los fármacos de este grupo han resultado eficaces en la reducción de la progresión de la enfermedad y de las lesiones, pero es necesario demostrar que son una alternativa válida a los tratamientos actuales con ensayos en fase III. Además, los efectos adversos están relacionados con la infusión, por tanto, su perfil de seguridad se puede considerar bueno. En la actualidad no están previstos ensayos clínicos

para el Rituximab o el Ofatumumab, por lo que el desarrollo de estos fármacos para el tratamiento de la EM se encuentra estancado.

Por último, los resultados sobre Laquinimod hasta la fecha son contradictorios, lo que se refleja en la denegación de la aprobación por la EMA. A pesar de que los efectos adversos observados fueron leves, no se ha conseguido demostrar completamente la eficacia de este fármaco. Actualmente, el laboratorio Teva está realizando nuevos ensayos en fase II.

Conclusión

La esclerosis múltiple es un trastorno complejo debido a la alta variabilidad interindividual, de ahí la necesidad de desarrollar tratamientos innovadores. Gracias a estos, se podrá encontrar una terapia óptima y personalizada basada en el perfil de la enfermedad de cada individuo. Este trastorno, por ser causa de incapacidad en personas jóvenes y por su alta prevalencia es objeto de estudio de números ensayos clínicos.

Actualmente, se está potenciando el desarrollo de fármacos de administración oral, como son los moduladores S1P y Mastinib. Es decir, además de buscar alternativas eficaces para esta patología, se busca que simplifiquen el tratamiento. Además, se buscan fármacos con elevada selectividad, con el fin de minimizar los efectos adversos. Para lograr este objetivo, se apuesta por el diseño de anticuerpos monoclonales como Rituximab, Ocrelizumab, Daclizumab y Ofatumumab.

Continuamente se buscan nuevas líneas de tratamiento, una de las más innovadoras es la inyección de células troncales mesenquimales autólogas.

A pesar de los grandes avances que se han producido en los últimos años, no se ha encontrado aún el fármaco que pueda considerarse la cura de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008; 372: 502-1517.
2. Ransohoff RM, Halter DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis- a quiet revolution. Nat Rev Neurol 2015;11:134-142.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Informe Farmacológico nº 96. Esclerosis Múltiple. 27 mayo 2015.
4. Observatorio Esclerosis Múltiple. 2014 [acceso 4 de abril de 2016]. Realidad de la esclerosis múltiple en España: necesidades y calidad de vida. Disponible en: [http://observatorioesclerosismultiple.com/esp/trabajar_con_la_em-
cuales_son_mis_derechosij/realidad_de_la_esclerosis_multiple_en_espana_necesidades_y_c
alidad_de_vida/detalle.html#.VwvBOZx97Gj](http://observatorioesclerosismultiple.com/esp/trabajar_con_la_em-
cuales_son_mis_derechosij/realidad_de_la_esclerosis_multiple_en_espana_necesidades_y_c
alidad_de_vida/detalle.html#.VwvBOZx97Gj)
5. Esclerosismultiple.com [internet]. España; [actualizado Diciembre 2015; Citado 14 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis-
multiple/tratamientos/](http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis-
multiple/tratamientos/)
6. Subei AM, Cohen JA. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators in Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2015; 29 (7): 565-75.
7. D'Ambrosio D, Freedman MS, Prinz J. Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. Ther Adv Chronic Dis. 2016; 7 (1): 18-33.
8. ClinicalTrials.gov. Oral ponesimod versus Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis (OPTIMUM). Agosto 26, 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425644>. Acceso: 4 de abril de 2016.
9. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptative, dose-ranging, randomised, phase 2 study. Lancet. 2013; 12: 756-767.
10. ClinicalTrials.gov. Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (EXPAND). Marzo 26, 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01665144> . Acceso: 5 de abril de 2016.
11. Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al, RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple

sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15 (4): 373-81.

12. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of RPC1063 in Relapsing MS. Febrero 4, 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294058> . Acceso: 5 de abril de 2016

13. Vermesch P, Benrabah R, Schmidt N, Zéphir H, Clavelou P et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurology* 2012, 12: 36.

14. MSSociety.org Treatments in the pipeline: Masitinib. <https://www.mssociety.org.uk/ms-research/treatments-in-the-pipeline/masitinib>. Accedido: 6 de abril de 2016.

15. Ron Milo. The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014 Jan; 7(1): 7–21.

16. J. Elkins, J. Sheridan, L. Amaravadi, K. Riester, K. Selmaj, B. Bielekova, et al. CD56bright natural killer cells and response to daclizumab HYP in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015. Acceso el 5 de abril. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25635261>

17. Ralf Gold, Gavin Giovannoni, Krzysztof Selmaj, Eva Havrdova, Xavier Montalban, Ernst-Wilhelm Radue et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 381 (9884): 2167-75.

18. Daniel Wynn, Michael Kaufman ,Xavier Montalban, Timothy Vollmer, Jack Simon, Jacob Elkins et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (4): 381-90.

19. Ralf Gold, Gavin Giovannoni, Krzysztof Selmaj, Eva Havrdova, Xavier MontalbanErnst-Wilhelm Radue et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (5): 472-81.

20. Gasperi C, Stüve O, Hemmer B. B-cell directed therapies in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2016; 6 (1): 37-47.

21. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008; 358 (7): 676-88.

-
22. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009; 66 (4): 460-71.
23. Gene.com [internet]. Estados Unidos [Actualizado 8 octubre de 2015; acceso 30 de abril de 2016] Genentech's Ocrelizumab First Investigational Medicine to Show Positive Pivotal Study Results in Both Relapsing and Primary Progressive Forms of Multiple Sclerosis. Disponible en: <http://www.gene.com/media/press-releases/14609/2015-10-08/genentechs-ocrelizumab-first-investigati>
24. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014; 82 (7): 573-81.
25. Constantinescu SE, Constantinescu CS. Laquinimod (ABR-215062) for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9 (1): 49-57.
26. Radick L, Mehr SR. The Latest Innovations in the Drug Pipeline for Multiple Sclerosis. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8 (8): 448-53.
27. ClinicalTrials.gov. The Efficacy and Safety and Tolerability of Laquinimod in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CONCERTO). Abril 10, 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01707992>. Acceso: 15 de abril de 2016.
28. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 Clinical Study in Subjects With Primary Progressive Multiple Sclerosis to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Oral Doses of Laquinimod Either of 0.6 mg/Day or 1.5mg/Day (Experimental Drug) as Compared to Placebo. Abril 11, 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02284568> . Acceso: 15 de abril de 2016.
29. Reec.aemps.es [internet] España. [Actualizado miércoles, 23 de abril del 2014; accedido 9 de mayo del 2016] "Tratamiento con Células Troncales Mesenquimales Autólogas Derivadas de Médula Ósea como Estrategia Terapéutica Potencial en la Esclerosis Múltiple". Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml>