

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de afectados por Esclerosis Múltiple (EM) en nuestro país se sitúa en torno a los 46.000 casos. El 70%, aproximadamente, son mujeres. La incidencia de la EM es de 4 a 8 casos por cada 10.000 habitantes¹.

Actualmente, el tratamiento de la EM incluye fármacos que se pueden considerar de primera línea, entre los que se encuentran interferones (incluyendo interferon beta-1a (liberación prolongada (Plegridy(R)) y acetato de glatirámero y, de forma más reciente, dimetilfumarato y teriflunomida. Como fármacos de segunda línea están fingolimod y natalizumab y, más recientemente, alemtuzumab.

El objetivo del presente Boletín de Noticias Farmacoterapéuticas (BNFT) es realizar una breve descripción de los nuevos fármacos que se han incorporado al arsenal terapéutico del tratamiento de la EM (Dimetilfumarato, Teriflunomida Y Alemtuzumab), así como dar a conocer el algoritmo de tratamiento de la Guía de Tratamiento con Inmunomoduladores para la Esclerosis Múltiple, realizada por el Grupo Técnico de Trabajo de Esclerosis Múltiple (GTTEM) del del Servicio Extremeño de Salud.

Alemtuzumab⁴

Se ha evaluado en dos ensayos clínicos fase III, que compararon con Interferon (IFN) beta-1a. En el primero, en pacientes naive al tratamiento, alemtuzumab mostró ser más eficaz que el comparador en la reducción de la tasa anual de brotes, aunque no existen diferencias en las variables que se midieron para evaluar la acumulación de discapacidad, ni en la variación de la puntuación EDSS respecto al valor basal, por lo que no es posible conocer la relevancia clínica de la reducción en el número de brotes.

En el segundo estudio fase III alemtuzumab se comparó con IFN beta-1a en pacientes que habían recibido tratamiento previo con IFN y/o acetato de glatirámero. La principal limitación de este ensayo se encuentra en el comparador, que no resultó óptimo para aquellos pacientes en los que IFN no había resultado eficaz como primera línea de tratamiento. Alemtuzumab mostró ser más eficaz tanto en la reducción del número de brotes como en la progresión de la discapacidad, a pesar del tiempo de seguimiento de 24 meses podría resultar insuficiente para evaluar la eficacia sobre la evolución de la enfermedad.

En una **comparación indirecta** realizada en Canadá por la CADTH, alemtuzumab fue el tratamiento de mayor eficacia, tanto en la reducción de la tasa anual de recaídas como en el retraso de la progresión de la discapacidad, por encima de natalizumab y fingolimod.

En el apartado de **seguridad**, alemtuzumab presenta peor perfil de Seguridad comparado con IFN beta-1a, principalmente por el desarrollo de reacciones infecciosas, infecciones y trastornos de los tiroides, incluidas las Reacciones Adversas (RAM) graves en los tres casos. Respecto a los fármacos que se consideran de segunda línea, el perfil de seguridad de alemtuzumab también podría considerarse desfavorable.

Por tanto, alemtuzumab sería un tratamiento cuyo balance beneficio-riesgo vendría determinado por la situación clínica del paciente, siendo probablemente favorable en aquellos casos más graves de la patología, en los que la evolución rápida de la enfermedad y/o sintomatología puedan ser altamente incapacitantes. Estas situaciones podrían definirse como:

□ Pacientes con una presentación clínica de la enfermedad de evolución rápida, definida como:

✓ Dos o más brotes incapacitantes en un año, con

✓ Uno o más lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal o un incremento significativo de la carga lesión al en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

□ Pacientes con elevada actividad de la enfermedad, según criterios clínicos (sintomatología altamente incapacitantes) y de neurología-imagen (al menos nueve sesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos una lesión realizada con gadolinio).

Dimetilfumarato⁵

Dimetilfumarato está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente. No se especifica la "línea" de tratamiento de los pacientes.

Los resultados de eficacia se apoyan en dos ensayos fase III frente placebo, uno de ellos incluyendo además un brazo con acetato de glatirámico como control activo.

Dimetilfumarato dos veces al día demostrado superioridad en la reducción del número de recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recidivante y en la reducción de la progresión de la discapacidad. **frente a placebo**

Debido a que ensayo CONFIRM no fue diseñado para comparar dimetilfumarato con acetato de glatirámico, no podemos extraer conclusiones frente a un comparador activo.

El análisis de subgrupos muestra que dimetilfumarato reduce la **tasa anual de recaída** frente a placebo en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes que habían recibido tratamiento modificador previamente como en los que no. Tratamiento de pacientes EMRR sin elevada actividad ni acumulo de discapacidad asociada a las recaídas, en pacientes que fracasan al tratamiento de elección de 1ª línea o que presentan una intolerancia grave a la administración subcutánea, previa al paso a tratamiento de segunda línea.

Las **reacciones adversas** más frecuentes fueron: rubefacción, acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal y epigastralgia).

Teriflunomida⁵

Teriflunomida está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente. No se especifica la "línea" de tratamiento de los pacientes.

Los resultados de eficacia se apoyan en dos ensayos fase III frente a placebo y un ECA frente a comparador activo, interferon beta-1a.

Teriflunomida 14 mg ha demostrado superioridad en la reducción del número de recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recidivante y en la reducción de la progresión de la discapacidad. **frente a placebo**.

Teriflunomida 14 mg **no ha demostrado superioridad sobre interferon beta-1a** en relación al riesgo de fallo (recidiva confirmada o interrupción permanente del tratamiento, lo que ocurriera primero).

El análisis de subgrupos muestra que la teriflunomida reduce la **tasa anual de recaída** frente a placebo tanto en los pacientes que habían recibido tratamiento modificador previamente como en los que no.

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.

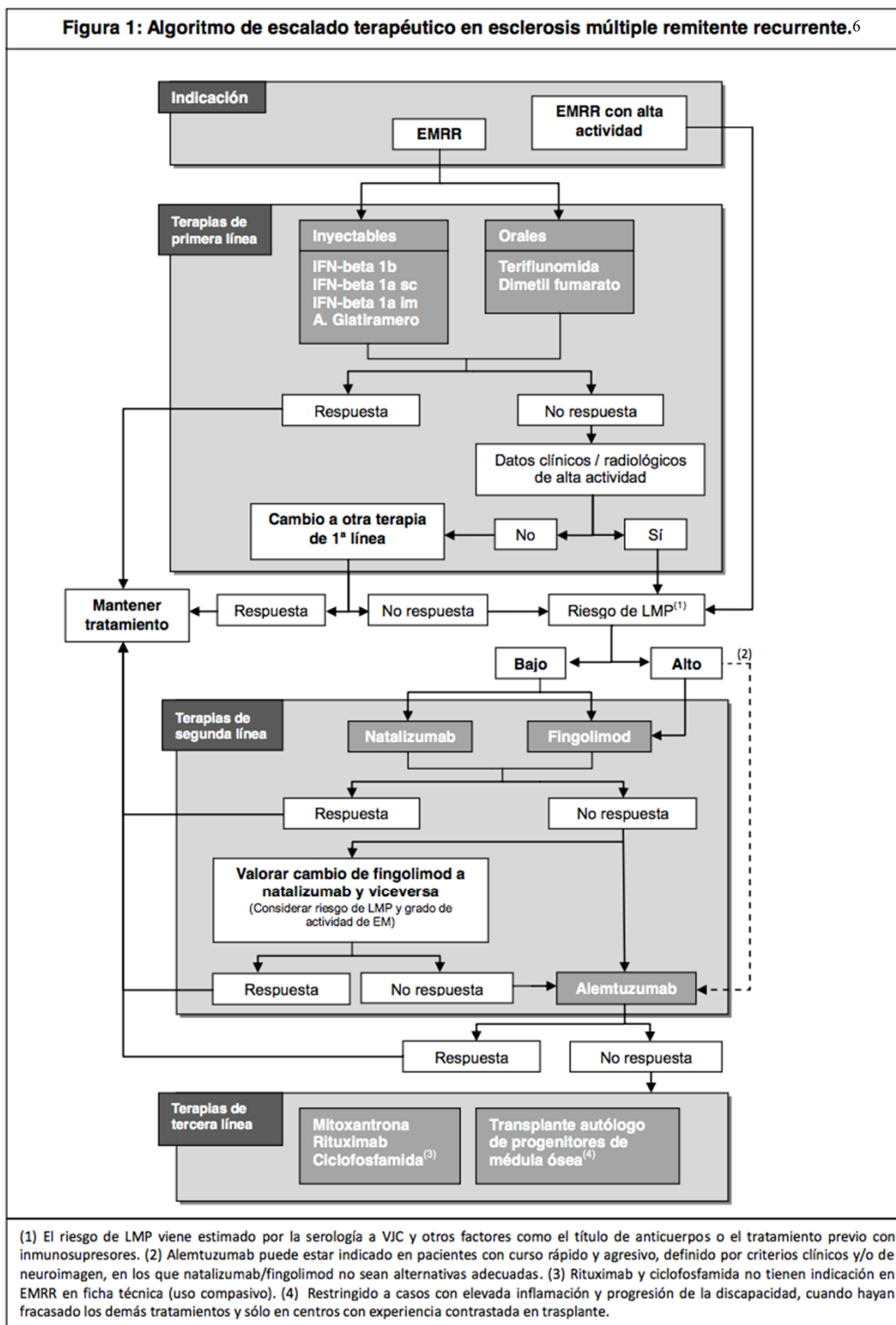
Comparaciones Indirectas

Las comparaciones indirectas realizadas por la CADTH indican, para la variable tasa anual de recaída, que se observan diferencias estadísticamente significativas a favor de los fármacos comparados (alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod y natalizumab) en las comparaciones teriflunomida frente alemtuzumab, frente dimetilfumarato, frente fingolimod y frente natalizumab. No se observan diferencias estadísticamente significativas en relación a la comparación teriflunomida frente IFN subcutáneo y teriflunomida frente acetato de glatirámico.

En caso de fracaso a teriflunomida/dimetilfumarato, no disponemos de datos de respuestas a los fármacos empleados en líneas posteriores.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Figura 1: Algoritmo de escalado terapéutico en esclerosis múltiple remitente recurrente.⁶



BIBLIOGRAFIA:

¹ Fundación de Esclerosis Múltiple. Observatorio de Esclerosis Múltiple [Internet]. [consultada 28 de Noviembre de 2017]. Disponible en:

http://observatorioesclerosismultiple.com/esp/trabajar_con_la_em_cuales_son_mis_derechos/realidad_de_la_esclerosis_multiple_en_espana_necesidades_y_calidad_de_vida/detalle.html#_UbHNV-dlj6s

² Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (BOT). Disponible en: <http://www.portalfarma.com>

³ Base de Datos de Medicamentos de Uso Humano (CONSAEM). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarPrincipio&idPActiv=1>

⁴ Alemtuzumab. Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente. Comisión Balear, 15/06/2015.

⁵ Dimetilfumarato/Teriflunomida. Tratamiento de esclerosis múltiple remitente recurrente. Informe para la Comisión de Farmacia. Área de Gestión Sur de Sevilla, 17 de marzo de 2017.

⁶ Guía de Tratamiento con Fármacos Inmunomoduladores para Esclerosis Múltiple. Grupo Técnico de Trabajo de Esclerosis Múltiple (GTTEM). Servicio Extremeño de Salud.