



Revisión

Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple

Ana de Lorenzo-Pinto*, Carmen Guadalupe Rodríguez-González y Arantza Ais-Larigoitia

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2012

Aceptado el 10 de mayo de 2012

On-line el 4 de julio de 2012

Palabras clave:

Esclerosis múltiple

Alemtuzumab

Cladribina

Daclizumab

Dalfampridina

Dimetil fumarato

Fingolimod

Laquinimod

Rituximab

Teriflunomida

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, de probable origen autoinmune, considerada la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes. El pronóstico de la EM ha mejorado de manera significativa después de la aprobación del primer interferón β en 1993, pero, comparada con otros trastornos, ha sido una enfermedad con pocas novedades terapéuticas en los últimos años. Sin embargo, este panorama está a punto de cambiar, ya que actualmente hay más de 600 ensayos clínicos en marcha y en breve se comercializarán nuevos fármacos que buscan mejorar la eficacia y la comodidad de la administración, pero que, por otro lado, plantearán nuevos problemas de seguridad y un importante impacto económico en el sistema sanitario.

En el presente artículo se revisan los principales resultados de eficacia y seguridad de los nuevos fármacos en desarrollo para el tratamiento de la enfermedad, fármacos que pueden clasificarse en 2 grandes grupos: orales (fingolimod, laquinimod, teriflunomida, BG-12 [dimetil fumarato], cladribina oral, dalfampridina) y anticuerpos monoclonales (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, daclizumab, alemtuzumab).

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Emerging therapies for multiple sclerosis

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated inflammatory disease of the central nervous system considered the second cause of disability in young adults. The prognosis of MS has improved significantly since the approval of the first interferon β in 1993 but, compared to other diseases, few new therapeutic products have been commercialized in the last years. However, currently, there are more than 600 ongoing clinical trials and new drugs that aim to improve efficacy and a more convenient schedule of administration, will appear shortly on the market. On the other hand, new safety issues will arise as well as a significant economic impact on the health system.

The main efficacy and safety results of these drugs are reviewed in this paper. They can be classified into 2 groups: oral (fingolimod, laquinimod, teriflunomide, BG-12 [dimethyl fumarate], oral cladribine, dalfampridine) and monoclonal antibodies (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, daclizumab, alemtuzumab).

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Multiple sclerosis

Alemtuzumab

Cladribine

Daclizumab

Dalfampridine

Dimethyl fumarate

Fingolimod

Laquinimod

Rituximab

Teriflunomide

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), de probable origen autoinmune de la que, por ahora, se desconoce la causa. Suele cursar con recidivas (brotes) y remisiones sucesivas, que llevan eventualmente a la incapacidad crónica de los pacientes.

Según los datos derivados del *Atlas of MS*¹, alrededor de 2 millones de personas padecen esta enfermedad, considerada la

segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes. En España, la tasa de prevalencia alcanza los 50-80 casos por cada 100.000 habitantes. En cuanto a su distribución mundial, el gradiente de prevalencia aumenta con la distancia al ecuador, afecta más a personas de raza blanca, la media de edad en el momento del diagnóstico se sitúa alrededor de los 30 años y, como en la mayoría de enfermedades autoinmunes, afecta principalmente a mujeres.

Clasificación de la esclerosis múltiple según su patrón de progresión

- Recurrente remitente (EMRR): es la forma mayoritaria (85-90% de los pacientes) y cursa con brotes y remisiones. Alrededor de un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.lorenzo@salud.madrid.org (A. de Lorenzo-Pinto).

- 50% de los pacientes desarrollará la forma denominada secundariamente progresiva (EMSP) al cabo de unos 10-15 años.
- Progresiva primaria (EMPP): forma minoritaria de EM de peor pronóstico, con progresión constante desde el comienzo (10-15% de los pacientes).
 - Progresiva recurrente (EMPR): forma minoritaria de EM, que se diferencia de la anterior por presentar recurrencias (< 5% de los pacientes).

El brote es un concepto clínico que ha sido definido como la aparición de síntomas o signos nuevos de disfunción neurológica, de duración superior a 24 h, o el deterioro significativo de síntomas preexistentes que se habían estabilizado o permanecido ausentes durante 30 días².

Eficacia del tratamiento en la esclerosis múltiple

El pronóstico de la EM ha mejorado de manera significativa después de la aprobación del primer interferón β (IFN β) en 1993. En la actualidad, el arsenal terapéutico disponible puede englobarse en 2 grandes grupos de fármacos: aquellos con actividad inmunomoduladora (IFN β , acetato de glatirámico [AG], inmunoglobulinas intravenosas y plasmáferesis) y aquellos con actividad inmunodepresora (natalizumab, mitoxantrona, azatioprina, metotrexato y ciclofosfamida). Tanto los fármacos de primera línea (IFN β y AG) como los de segunda (natalizumab y mitoxantrona) han demostrado reducir el número de brotes y/o la progresión de la discapacidad, así como mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que ha sido aprobada su comercialización para el tratamiento de la EM en España (tabla 1).

En la actualidad hay más de 600 ensayos clínicos (EC) en marcha y en breve se comercializarán nuevos fármacos que buscan no solo mejorar los resultados de eficacia, sino también la comodidad de la administración, pero se espera que, a su vez, planteen nuevos problemas de seguridad y supongan un importante impacto económico en el sistema sanitario.

Objetivo

El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión de los principales resultados de eficacia y seguridad de los nuevos fármacos para el tratamiento de la EM.

Desarrollo

Los nuevos fármacos para el tratamiento de la EM pueden agruparse en 2 grandes familias: fármacos orales y anticuerpos monoclonales (tabla 2).

Muchos de ellos están comercializados en España para el tratamiento de otras enfermedades (teriflunomida, cladribina intravenosa, rituximab, ofatumumab y alemtuzumab), mientras que la cladribina oral y la dalfampridina ya están comercializados en otros países para el tratamiento de la EM.

Fármacos orales

Fingolimod

Fingolimod es el primer fármaco oral comercializado en España (noviembre de 2011) para el tratamiento de la EM. Presenta una estructura similar a la esfingosina, lo que le permite ser fosforilado por la esfingosina-cinasa para dar lugar a fingolimod fosfato, su metabolito activo¹⁰. Esta molécula actúa como un antagonista de los receptores de la esfingosina 1 fosfato (S1P) situados en los linfocitos, impidiendo que estas células salgan de los ganglios linfáticos, atraviesen la barrera hematoencefálica y causen una lesión mayor sobre el tejido nervioso. Una de las ventajas del

fármaco es la de no comportarse como inmunodepresor, ya que no destruye los linfocitos, sino que solo los redistribuye. Además, podría tener un cierto efecto neuroprotector¹¹.

Las indicaciones del fingolimod son las mismas que las de natalizumab, razón por la que será un claro competidor suyo. La posología es de una cápsula de 0,5 mg al día con o sin comidas. No requiere realizar ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática, aunque está contraindicado en caso de Child-Pugh clase C, presencia de algún tipo de inmunodeficiencia, infecciones graves activas (virus varicela-zóster, tuberculosis, hepatitis, etc.) o neoplasias activas¹⁰.

Las reacciones adversas descritas durante el tratamiento con fingolimod son principalmente de naturaleza cardiovascular debido a la presencia de receptores S1P en el corazón. Es frecuente la aparición de bradiarritmia (la disminución del ritmo cardiaco comienza durante la primera hora después de la primera dosis, y es máxima en aproximadamente 4-5 horas), prolongación del intervalo QT, bloqueo auriculoventricular e hipertensión arterial. Las transaminasas pueden aumentar durante el tratamiento y hay riesgo de infecciones debido a la reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos. Otro efecto adverso descrito es la aparición de edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento y de manera especial en pacientes con antecedentes de uveítis y/o diabetes mellitus¹⁰. En enero de 2012, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó a los profesionales sanitarios el inicio de una revisión del balance beneficio-riesgo del fármaco a propósito de varios casos de muerte y eventos cardiovasculares graves en pacientes que habían comenzado el tratamiento recientemente. Sin embargo, en abril de 2012 ha sido publicado el resultado de dicha evaluación que considera que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable, aunque se refuerzan las medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_06-2012.htm).

Los 2 EC fase III realizados con este fármaco fueron FREEDOMS¹² y TRANSFORMS¹³ (tabla 3), ambos en pacientes con EMRR. El EC FREEDOMS comparó fingolimod con placebo y demostró una menor tasa anual de recidivas en el grupo de pacientes tratados con fingolimod (0,18 con la dosis de 0,5 mg, 0,16 con la dosis de 1,25 mg y 0,40 con placebo; $p < 0,001$) al igual que del riesgo de progresión de la discapacidad ($p = 0,02$). Las principales razones para interrumpir el tratamiento fueron la bradicardia, el bloqueo auriculoventricular, el edema macular, la elevación de las transaminasas y la hipertensión leve.

El EC TRANSFORMS comparó fingolimod con IFN β -1a intramuscular. Los resultados fueron favorables para fingolimod respecto a la tasa de recidiva anual (0,16 frente a 0,33; $p < 0,001$), pero no se encontraron diferencias para la progresión de la discapacidad y, además, alrededor de un 50% de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento había sido tratado previamente con un IFN β y había sufrido al menos una recaída en el último año, lo que significa que un 50% de los pacientes incluidos en el grupo del IFN β estaba predestinado a tener una mala respuesta.

Un estudio que podrá aclarar este aspecto será el EC EARLIMS¹⁴, cuyo objetivo será evaluar la eficacia de fingolimod en pacientes con EMRR que no hayan sido tratados previamente con ningún fármaco modificador de la enfermedad frente a pacientes que sí los hayan recibido, aunque, por ahora, el reclutamiento no ha comenzado.

En cuanto a la utilidad de fingolimod en otras formas de EM, existe un EC fase III en marcha (INFORMS)¹⁵ que estudiará la capacidad de este para reducir la progresión sostenida de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3800123>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3800123>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)