



Avances en la esclerosis múltiple con relapso

El desarrollo de un número creciente de nuevas terapias modificadoras abre nuevas perspectivas para los pacientes con la forma recidivante de la enfermedad.

El relapso en la esclerosis múltiple (EM) define una de las formas más comunes de esta enfermedad, que afecta a unos 2,5 millones de personas en todo el mundo y se manifiesta como un aumento en la actividad de la misma. Estos episodios son seguidos por periodos en los que la EM no progresa, en los que los síntomas mejoran o llegan incluso a desaparecer. En la actualidad están siendo desarrollados nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad, cuyo objetivo es disminuir tanto el número como la severidad de los relapsos.

Ofatumumab

Al igual que el recientemente aprobado ocrelizumab, ofatumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, diferenciándose del primero por ser completamente humano y reconocer una diana específica en la molécula CD20. En el ensayo de fase II MIRROR, ofatumumab redujo hasta un 90% la aparición de nuevas lesiones cerebrales a las 12 semanas de la finalización del tratamiento, sin que se observaran efectos adversos nuevos. El ensayo incluyó 232 pacientes que recibieron tres dosis crecientes del anticuerpo o



placebo por vía subcutánea. El beneficio clínico pudo ser observado con cualquiera de las dosis, las cuales también redujeron en diferente medida el número de linfocitos B. Durante la fase de extensión de este ensayo se mantuvo la supresión continuada de nuevas lesiones captadoras de gadolinio a las 48 semanas. Actualmente se encuentran en marcha los ensayos de fase III ASCLEPIOS I y II, que examinarán el impacto del tratamiento sobre la tasa de relapso y la progresión de la discapacidad en comparación con la teriflunomida. Cada uno de los ensayos incluirá al menos 900 pacientes con EM con relapso que serán tratados durante un tiempo máximo de 30 meses.

Ozanimod

Ozanimod es un tratamiento oral nuevo basado en la inhibición selectiva de los receptores de la esfingosina fosfato S1P1 y S1P5, los cuales están involucrados en el tráfico de las células inmunitarias en respuesta a la inflamación. El estudio de fase III RADIANCE ha evaluado la seguridad y eficacia de ozanimod una vez al día en más de 1.300 pacientes, en comparación con la inyección intramuscular de interferón beta-1 o placebo. Las dos dosis de ozanimod utilizadas redujeron de manera significativa la tasa anualizada de relapso (TAR), que fue el objetivo primario pre-establecido del estudio. El tratamiento también redujo el número y tamaño de lesiones radiológicas en mayor medida que el interferón beta-1. En el examen de la combinación de los resultados de este ensayo con los del SUNBEAM se constató que las diferencias en la disminución de la progresión de la discapacidad entre ambos tratamientos no fueron significativas, si bien se mantuvo la superioridad de ozanimod sobre la TAR. Ozanimod también fue más eficaz en términos de reducción de la atrofia cerebral. La seguridad y tolerabilidad del fármaco fue consistente con la reportada en ensayos previos. Celgene, empresa desarrolladora de ozanimod, prevé obtener autorización de comercialización en los EE.UU. a principios de 2018.

Ponesimod

Ponesimod es un modulador selectivo del receptor S1P1 del que se disponen datos procedentes de un estudio de fase II realizado en más de 460 pacientes. Las tres dosis orales ensayadas redujeron la TAR, así como el número de nuevas lesiones. Sin embargo, la dosis mayor se asoció a un aumento de efectos adversos. La dosis intermedia de 20 mg exhibió el perfil de seguridad más favorable y redujo un 83% el número de lesiones captadoras de gadolinio. En la fase de extensión de este estudio la eficacia se mantuvo a lo largo de dos años y no se observaron efectos adversos nuevos. Actualmente se encuentra en marcha el estudio de fase III OPTIMUM, que comparará la eficacia y la seguridad de ponesimod con las de teriflunomida. El objetivo primario de este estudio es la reducción en la tasa de relapso a lo largo de tres años en los más de 1.000 pacientes enrolados. Actelion, desarrollador del fármaco, está preparando un nuevo estudio de fase III que incluirá alrededor de 600 pacientes que han sufrido relapso durante el tratamiento con dimetil fumarato. Este estudio será llevado a cabo en 106 localizaciones en los EE.UU. y evaluará la seguridad y eficacia de la adición de ponesimod oral a la terapia.

Amiselimod

Este nuevo modulador de S1P1 ha sido evaluado clínicamente en el estudio de fase II MOMENTUM, en el cual los pacientes fueron tratados durante 24 semanas con una dosis diaria del fármaco. La fase de extensión de este ensayo incluyó un periodo de tratamiento adicional de 72 semanas en las que se monitorizaron la tolerabilidad, seguridad, farmacodinamia, lesiones radiológicas y calidad de vida de los 322 pacientes enrolados. A la finalización de esta fase se mantuvo el efecto dependiente de la dosis sobre las lesiones radiológicas observado en el estudio inicial. Más del 80% de los pacientes reportaron al menos un efecto adverso, siendo los más comunes la nasofaringitis, la cefalea, el relapso y la linfopenia. Esta última fue el único efecto adverso que mostró dependencia de la dosis. La proporción de discontinuación del tratamiento por cuestiones de tolerabilidad fue pequeña y no se observaron infecciones oportunistas serias, edema macular o bradiarritmia. Los datos de este ensayo indican que la administración a largo plazo de amiselimod ofrece beneficio continuado tanto a nivel clínico como radiológico, sin indicación de que estos decrezcan con el tiempo. La mejora observada en los pacientes que pasaron del grupo placebo al de tratamiento activo enfatiza el valor del tratamiento, así como la noción de que este debe ser iniciado de la manera más temprana posible.

ATX-MS-1467

Un reciente nuevo enfoque en el tratamiento de la EM ha sido el desarrollo de péptidos dirigidos a suprimir las respuestas inmunitarias frente a antígenos propios. Esta estrategia presenta la ventaja de inducir tolerancia sin la necesidad de inmunosupresión generalizada. Esta última representa uno de los riesgos más importantes del trasplante de células madre hematopoyéticas, el cual ha sido contemplado como opción terapéutica en la EM. En un estudio de fase IIa en 19 pacientes, la inmunoterapia intradérmica ATX-MS-1467 resultó en una reducción significativa del volumen y número total de lesiones en la ponderación T1 y del de lesiones captadoras de gadolinio. El tratamiento también tendió a mejorar el índice asociado a la discapacidad. Estos resultados son consistentes con los observados en un estudio previo de fase I en 43 pacientes, en los que el tratamiento redujo un 78% las lesiones. Apitope, desarrollador de la terapia, está preparando un ensayo de fase IIb con el que se pretende obtener información acerca del efecto del tratamiento a largo plazo.

Laquinimod

Laquinimod es un fármaco dirigido a reducir la inflamación y la degeneración en el tejido nervioso, propiedades que han llevado a su desarrollo como potencial terapia tanto en la EM con relapso como en la primaria progresiva, además de otras enfermedades neurodegenerativas, como la de Huntington. El fármaco fracasó en su objetivo primario de reducción de la progresión de la EM en un ensayo de fase III. Aunque el tratamiento redujo el riesgo de relapso un 28%, Teva Pharmaceutical y Active Biotech, promotoras del ensayo, han decidido continuar su desarrollo solamente para enfermedades neurodegenerativas diferentes de la EM. +