

Perspectiva de expertos sobre la mejora de los resultados de los pacientes en la EM recurrente: De las terapias orales modificadoras de la enfermedad actuales a las opciones terapéuticas emergentes



Prof. Patricia K Coyle
profesora de Neurología,
MS Comprehensive Care Center,
Hospital Universitario Stony Brook,
Stony Brook, NY, (EE. UU.)

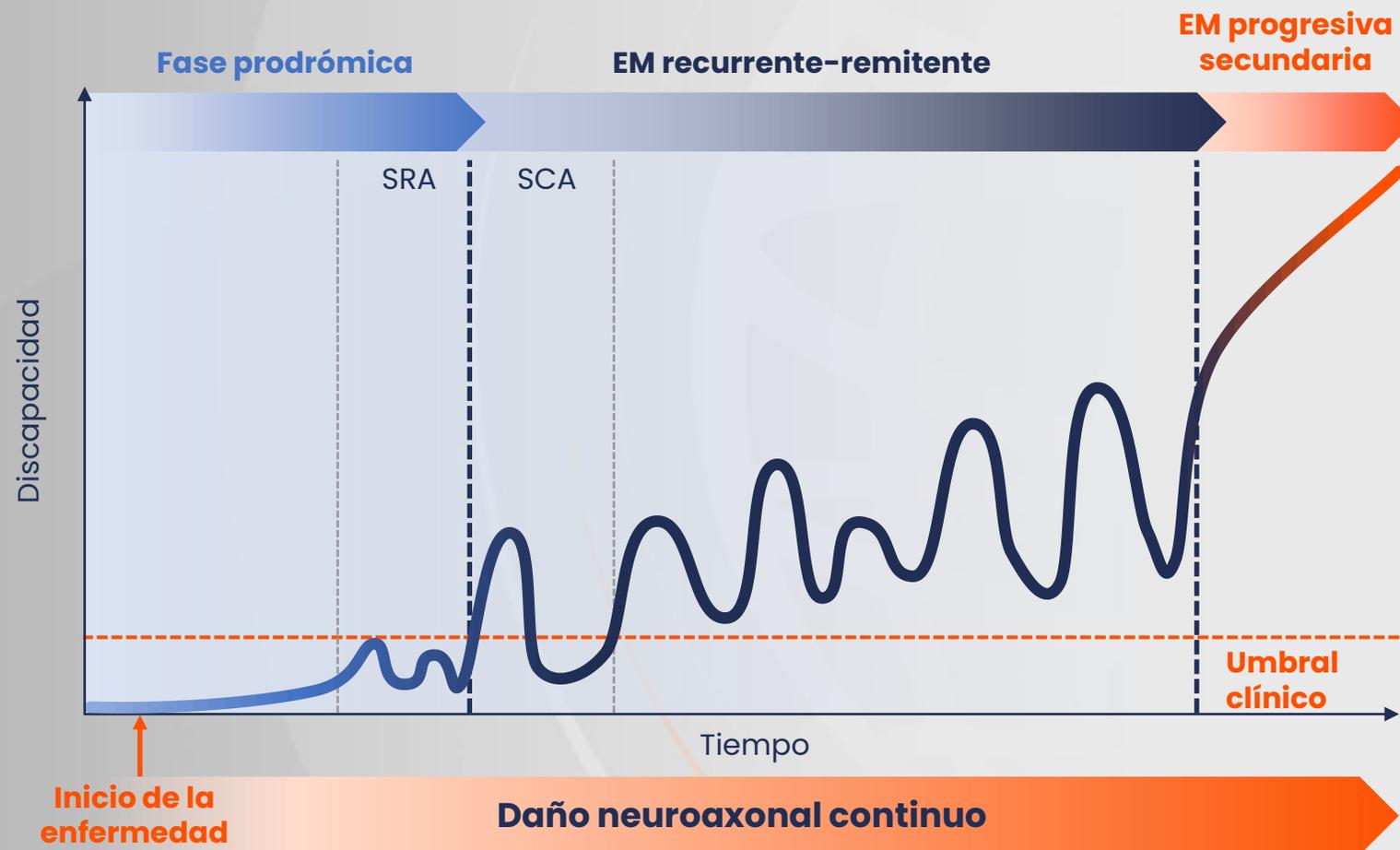
Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME® para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME® avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME®*
- *USF Health y touchIME® no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

**Tratamiento óptimo de la EM recurrente:
¿Cómo se utilizan las TME en la práctica clínica?**

EM recurrente: Trayectoria del paciente

De la enfermedad asintomática a la progresiva^{1,2}

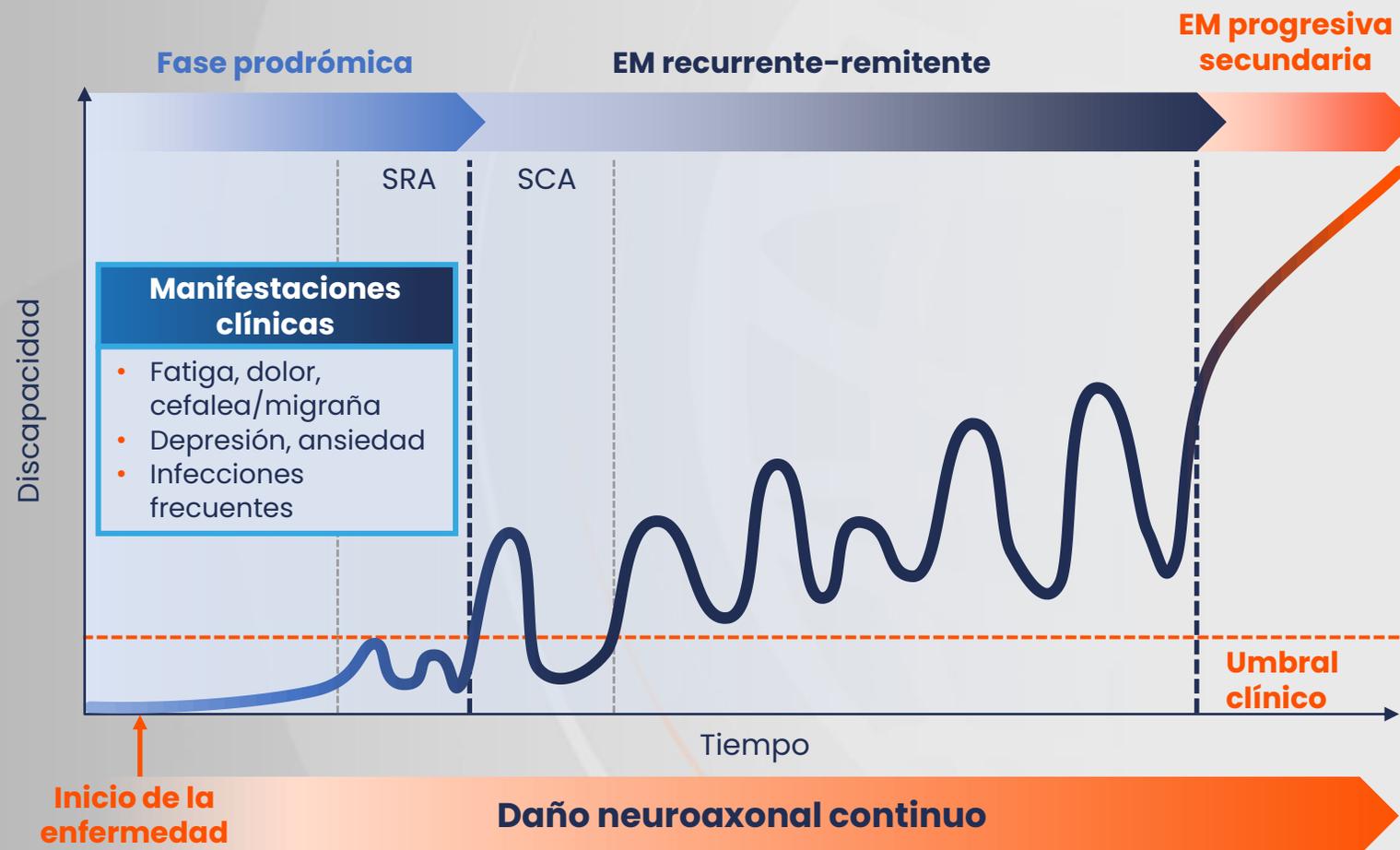


EM, esclerosis múltiple; NfL, neurofilamento cadena de luz; RM, resonancia magnética; SCA, síndrome clínico aislado; SRA, síndrome radiológico aislado.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

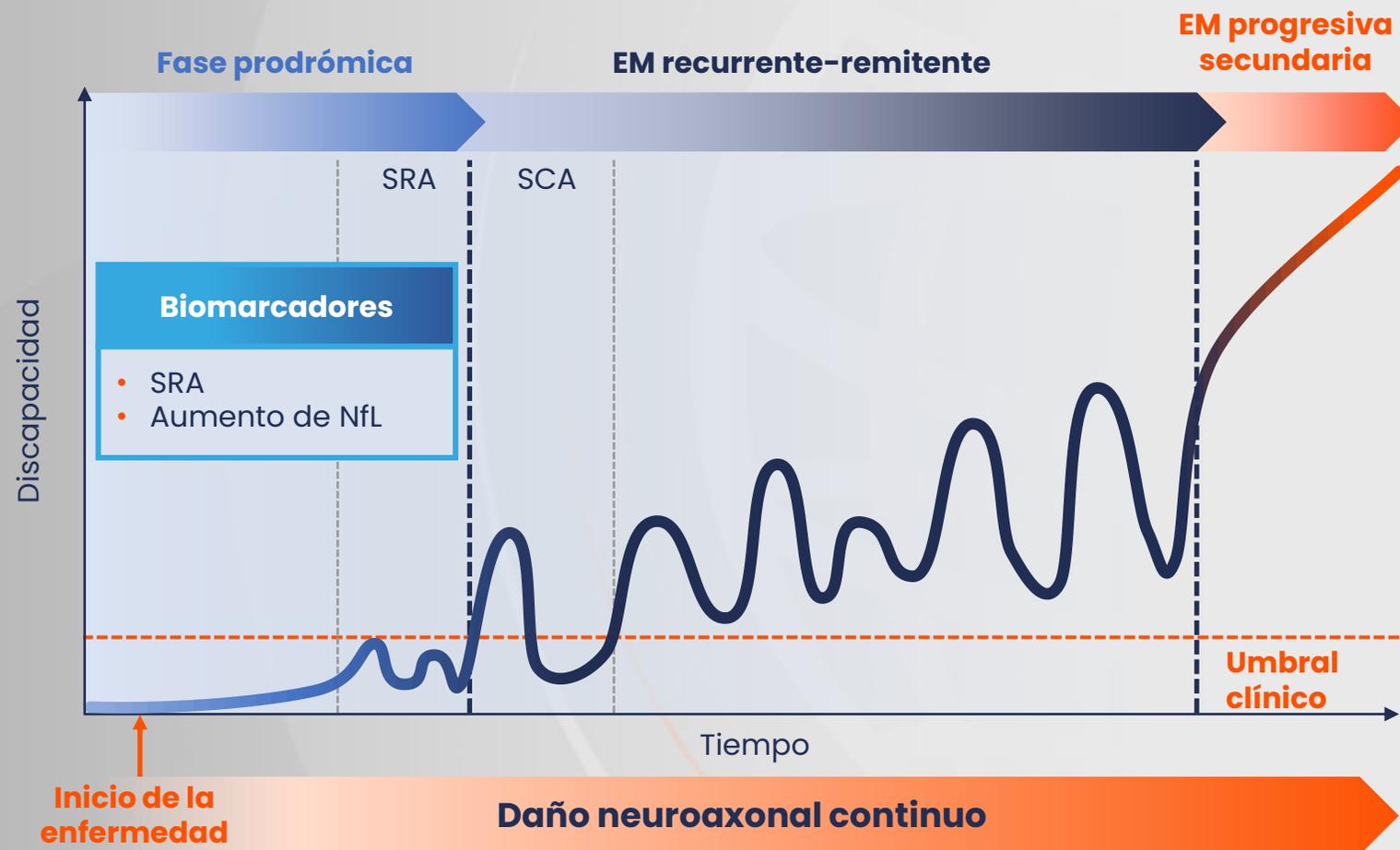
EM recurrente: Trayectoria del paciente

De la enfermedad asintomática a la progresiva^{1,2}



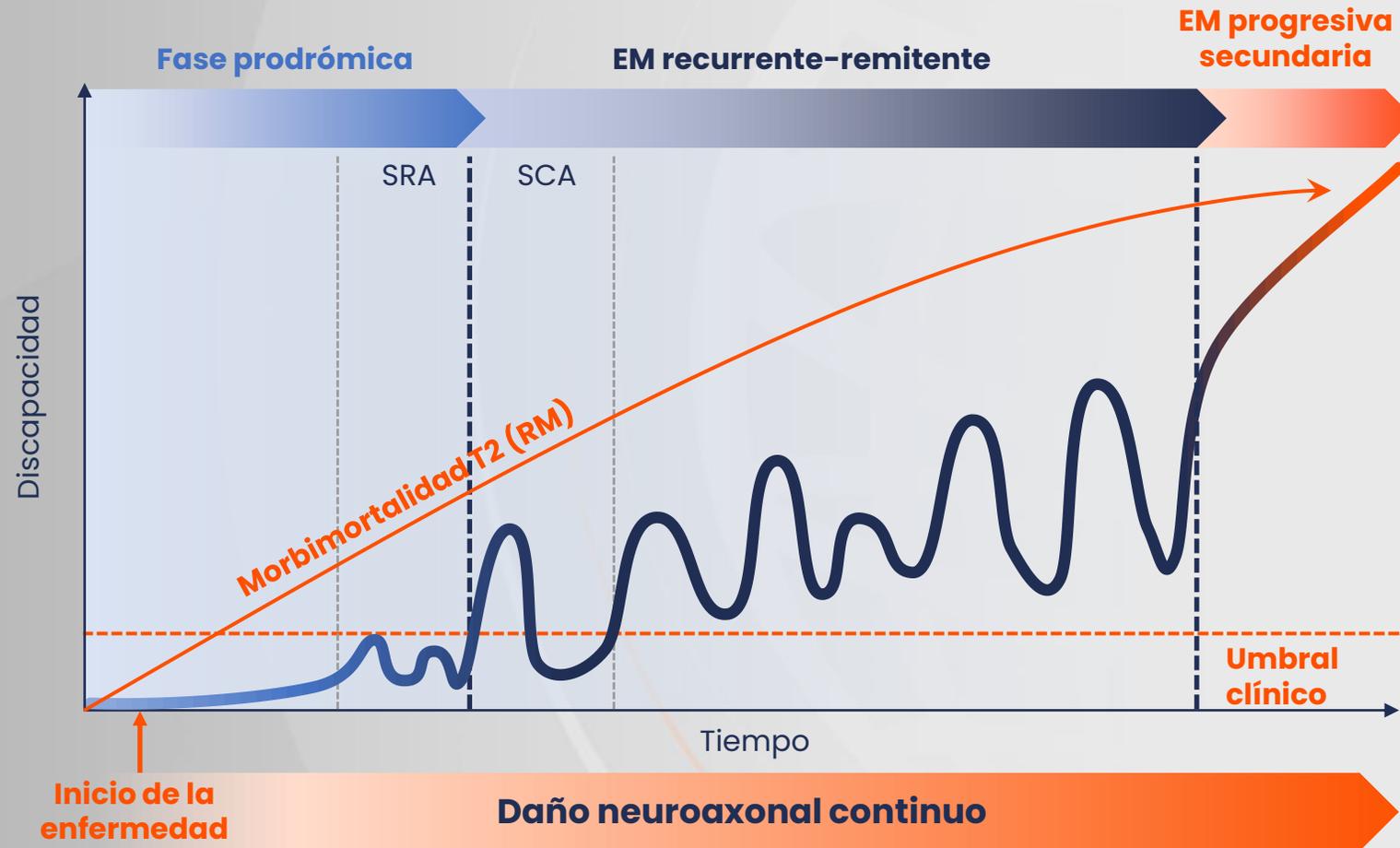
EM recurrente: Trayectoria del paciente

De la enfermedad asintomática a la progresiva^{1,2}



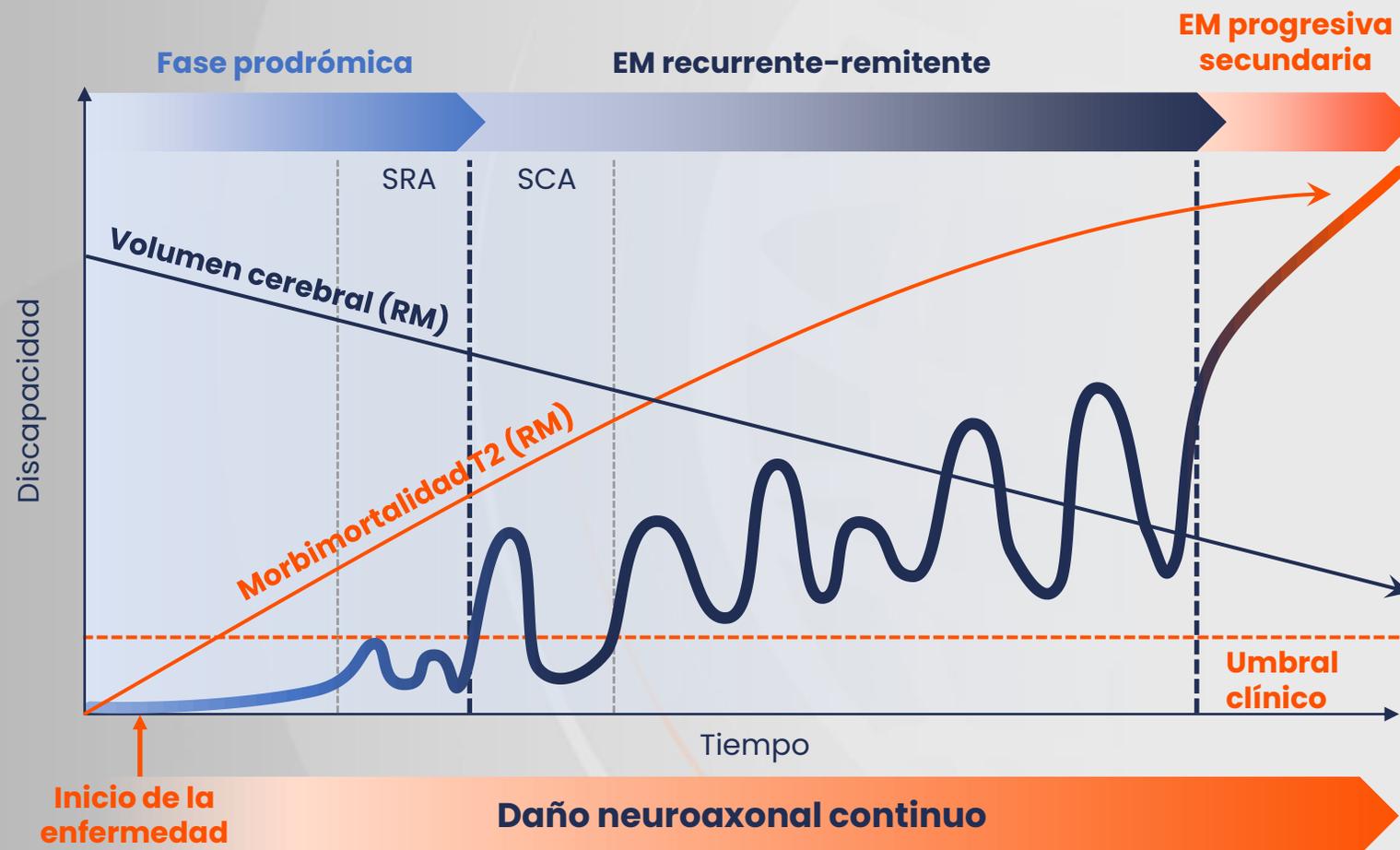
EM recurrente: Trayectoria del paciente

De la enfermedad asintomática a la progresiva^{1,2}



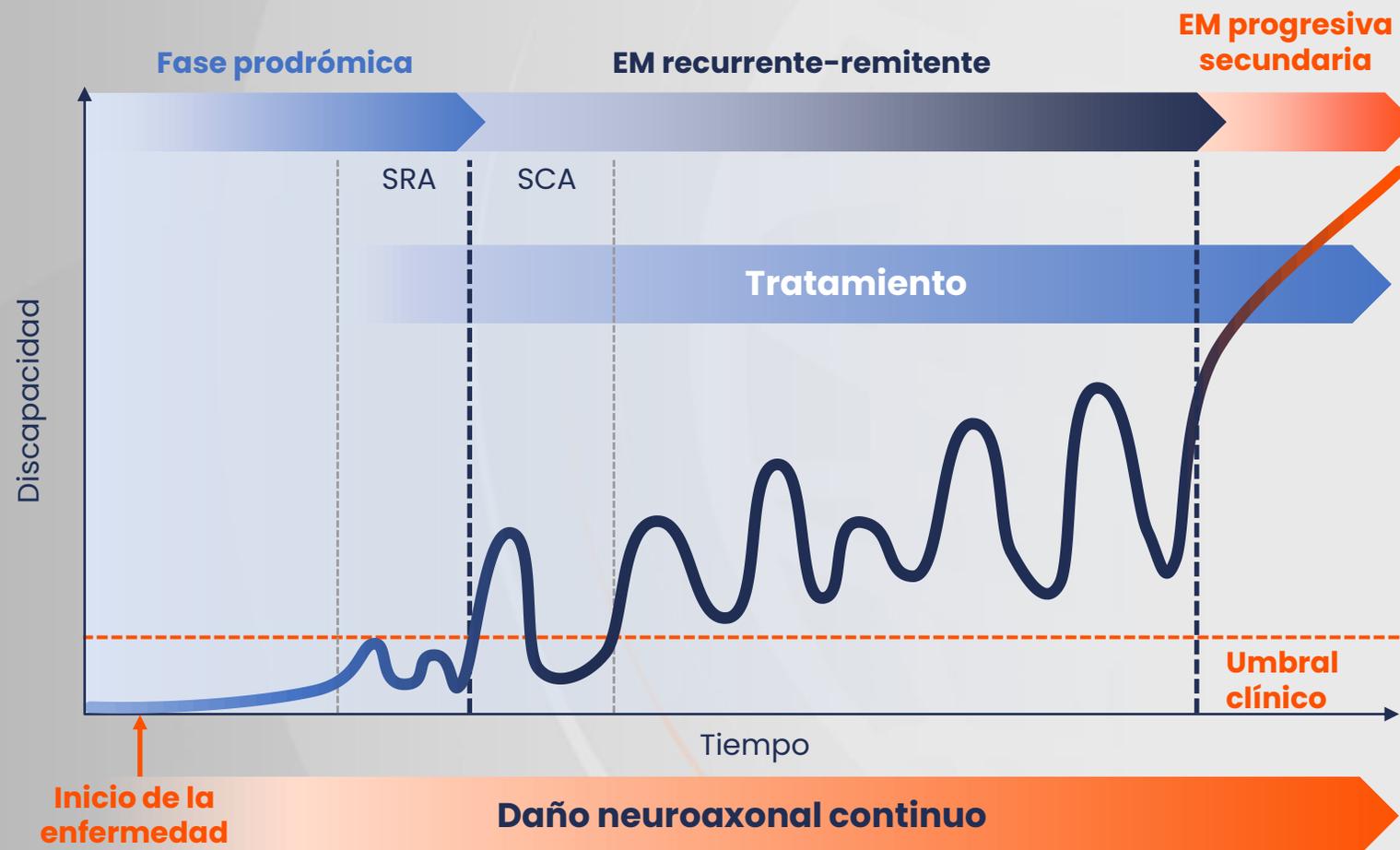
EM recurrente: Trayectoria del paciente

De la enfermedad asintomática a la progresiva^{1,2}



EM recurrente: Trayectoria del paciente

De la enfermedad asintomática a la progresiva^{1,2}



EM, esclerosis múltiple; NfL, neurofilamento cadena de luz; RM, resonancia magnética; SCA, síndrome clínico aislado; SRA, síndrome radiológico aislado.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

TME autorizadas para la EM recurrente

Un resumen de las clases y objetivos terapéuticos disponibles



Inmunomoduladores inyectables¹

- Interferones beta
- Acetato de glatiramero



Infusiones de anticuerpos monoclonales¹

- **Anti-CD20:** ocrelizumab, ofatumumab y rituximab
- **Anti-CD52:** alemtuzumab
- **Anti- α 4 β 1-integrina:** natalizumab



Terapias orales^{1,2}

- **Moduladores de S1PR:**
 - **1.ª generación:** fingolimod²
 - **2.ª generación:** ozanimod, siponimod y ponesimod²
- **Fumaratos:** dimetilfumarato, fumarato de diroximel, monometilfumarato
- **Inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa:** teriflunomida
- **Análogo de purina:** cladribina

Tratamiento de la EM recurrente

Estratificación de riesgos y objetivos de tratamiento

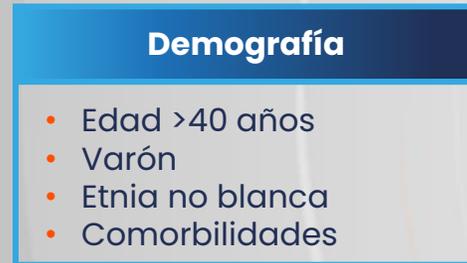


Tratamiento de la EM recurrente

Estratificación de riesgos y objetivos de tratamiento



Factores pronósticos de riesgo



Tratamiento de la EM recurrente

Consideraciones para seleccionar las TME



Tratamiento de la EM recurrente

Enfoques de tratamiento de escalada terapéutica frente a inducción de eficacia alta



Escalada terapéutica

- TME de eficacia moderada con perfil de seguridad de menor riesgo

VS

Inducción de eficacia alta

- TME de alta eficacia con un perfil de seguridad de mayor riesgo

Cada vez hay más evidencias de oportunidad terapéutica al inicio de la enfermedad para maximizar los resultados a largo plazo

Tratamiento de la EM recurrente

Seguimiento de la actividad de la enfermedad tras el inicio de la TME



Tratamiento de la EM recurrente

Acontecimientos adversos



Tratamiento de la EM recurrente

Acontecimientos adversos



 **Inmunomoduladores inyectables**

 **Infusiones de anticuerpos monoclonales**

 **Terapias orales**

- **Interferón beta^{1,2}**
 - Reacciones en el lugar de la inyección
 - Síntomas de gripe
 - Disfunción hepática asintomática^{1,2}
- **Acetato de glatiramero³**
 - Reacciones en el lugar de la inyección
 - Dolor torácico
 - Rubor
 - Disnea
 - Palpitaciones
 - Ansiedad

Tratamiento de la EM recurrente

Acontecimientos adversos



- **Anti- α 4-integrina**
Natalizumab^{1,2}
 - Reacciones en el sitio de la infusión
 - Cefalea
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- **Anti-CD52**
Alemtuzumab^{3,4}
 - Reacciones en el sitio de la infusión
 - Infecciones
 - Enfermedades autoinmunes
- **Anti-CD20**
Ocrelizumab^{5,6}
 - Reacciones en el sitio de la infusión
 - Infecciones
 - Neutropenia**Ofatumumab^{7,8}**
 - Reacciones en el lugar de la inyección
 - Infecciones

Tratamiento de la EM recurrente

Acontecimientos adversos



- **Teriflunomida^{1,2}**
 - Cefalea
 - Hepatotoxicidad
 - Diarrea
 - Alopecia
 - Hipertensión
- **Fumaratos (dimetil, diroximel, monometil)³⁻⁷**
 - Síntomas gastrointestinales
 - Rubor
 - Reacciones cutáneas

Tratamiento de la EM recurrente

Acontecimientos adversos



**Inmunomoduladores
inyectables**



**Infusiones de
anticuerpos
monoclonales**



**Terapias
orales**

- **Moduladores de S1PR de primera generación**
Fingolimod^{1,2}
 - Gripe
 - Sinusitis
 - Bronquitis
- **Moduladores de S1PR de segunda generación**
Ozanimod^{3,4}
 - Infección respiratoria de vías altas
 - Infección urinaria
 - Aumento de la transaminasa hepática
 - Hipotensión ortostática
- **Siponimod^{5,6}**
 - Cefalea
 - Hipertensión
 - Aumento de la transaminasa hepática
- **Ponesimod^{7,8}**
 - Infección respiratoria de vías altas
 - Aumento de la transaminasa hepática
 - Hipertensión

EM, esclerosis múltiple; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, US Food and Drug Administration; PI, información del producto; S1PR, receptor de esfingosina-1-fosfato; SmPC, resumen de las características del producto.

1. FDA. Fingolimod. PI. 2019; 2. EMA. Fingolimod. SmPC. 2021; 3. FDA. Ozanimod. PI. 2020; 4. EMA. Ozanimod. SmPC. 2021; 5. FDA. Siponimod. PI. 2021; 6. EMA. Siponimod. SmPC. 2022;

7. FDA. Ponesimod. PI. 2021; 8. EMA. Ponesimod. SmPC. 2022.

PI disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm. SmPC disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines (último acceso a todos los recursos el 8 de marzo de 2022).

Tratamiento de la EM recurrente

Acontecimientos adversos



Inmunomoduladores
inyectables



Infusiones de
anticuerpos
monoclonales



Terapias
orales

- **Cladribina^{1,2}**
 - Infección respiratoria de vías altas
 - Cefalea
 - Linfocitopenia

Tratamiento de la EM recurrente

Cambio de terapia en caso de fracaso terapéutico



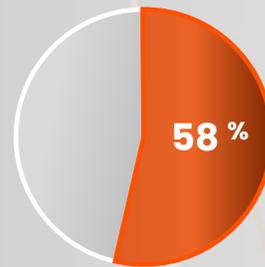
Tratamiento de la EM recurrente

Factores determinantes clínicos y del paciente para el cambio

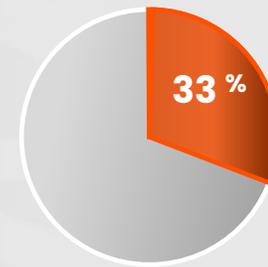


Estudio SWITCH en la EM recurrente–remitente:

- Se identificaron la falta de eficacia y la seguridad/tolerabilidad como las principales razones para cambiar de terapia



Falta de eficacia



Seguridad/tolerabilidad

Tratamiento de la EM recurrente

Factores determinantes clínicos y del paciente para el cambio



Estudio SWITCH en la EM recurrente–remitente:

- Otros motivos para cambiar o modificar la terapia fueron:



Molestia



Solicitud del paciente



Cumplimiento



Embarazo



Vía de administración



Cirugía



Fatiga por la inyección



Prueba analítica anómala

Conclusiones

Las TME han demostrado eficacia en la reducción de la frecuencia de las recaídas y el control de los síntomas de EM

Existe un debate sobre si debe utilizarse un enfoque de escalada terapéutica o de eficacia alta al iniciar el tratamiento con TME en un paciente

Al elegir entre una amplia gama de TME, los médicos deben tener en cuenta las características individuales del paciente, las comorbilidades, la actividad de la enfermedad, el perfil de seguridad del fármaco y la accesibilidad

Mejorar la CdV de pacientes con EM recurrente: Cómo reducir la carga de síntomas con las TME

Carga de EM en la CdV

La EM tiene una amplia variedad de síntomas comunes¹⁻³

- Alteraciones emocionales:
 - Depresión
 - Ansiedad

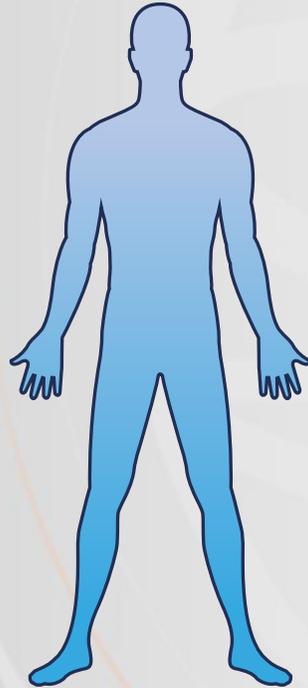
- Problemas de visión:
 - Diplopia
 - Visión borrosa
 - Dolor

- Disfunción intestinal

- Disfunción de la vejiga

- Menos habituales:
 - Disfagia
 - Disartria
 - Problemas respiratorios
 - Hipoacusia
 - Convulsiones
 - Cefalea

- Deterioro cognitivo



- Problemas sexuales

- Mareos y vértigo

- Trastornos sensitivos
 - Hormigueo
 - Prurito
 - Ardor
 - Dolor

- «Abrazo de EM»

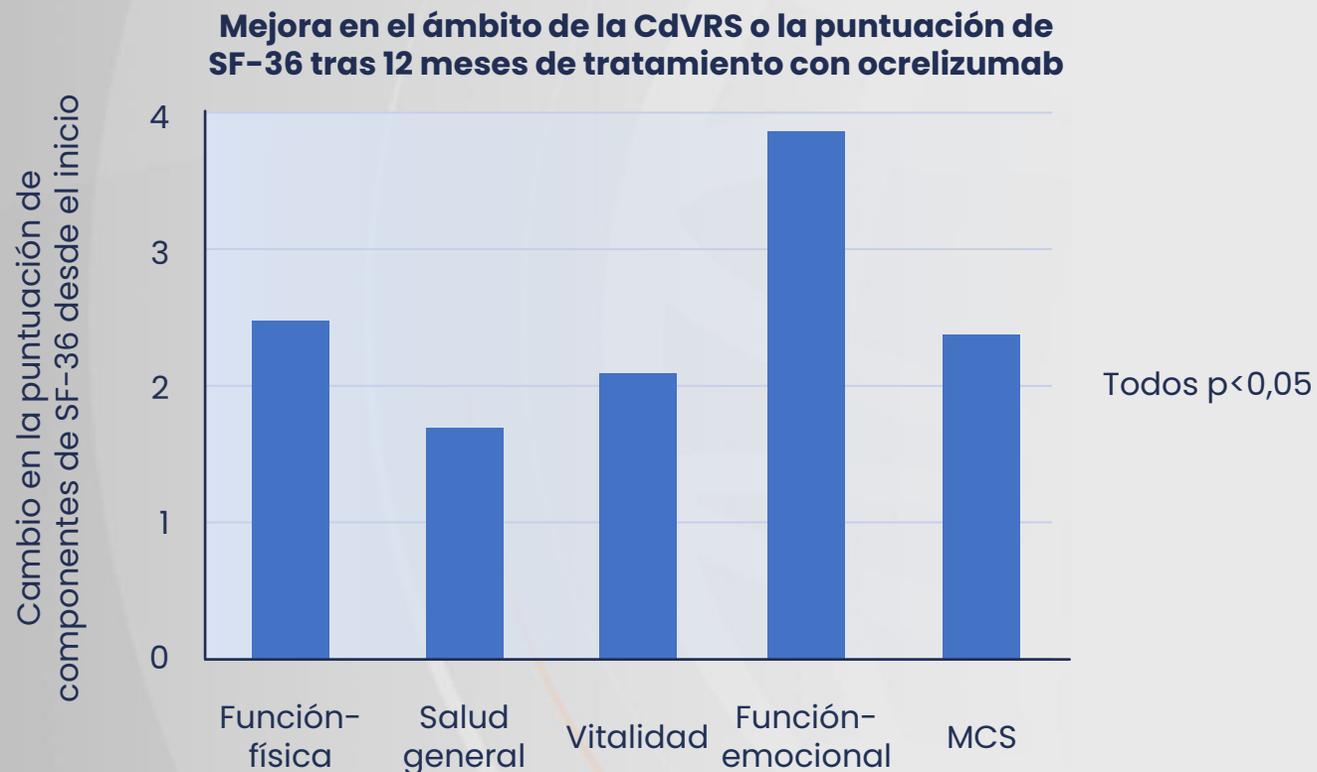
- Fatiga

- Espasticidad

- Dificultades para caminar:
 - Fatiga
 - Debilidad
 - Espasticidad
 - Pérdida del equilibrio
 - Temblor

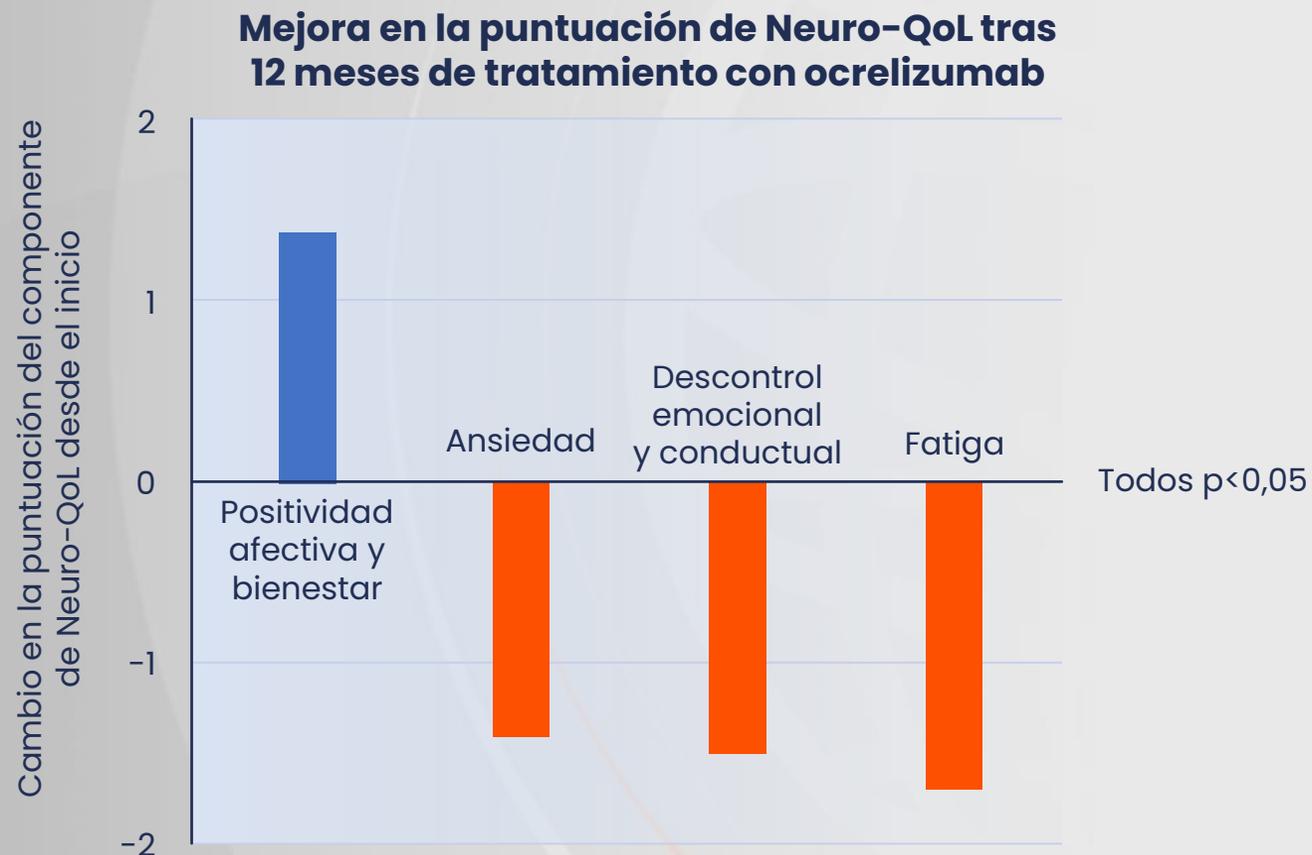
Impacto de las TME en los resultados comunicados por los pacientes

Ocrelizumab: CdVRS



Impacto de las TME en los resultados comunicados por los pacientes

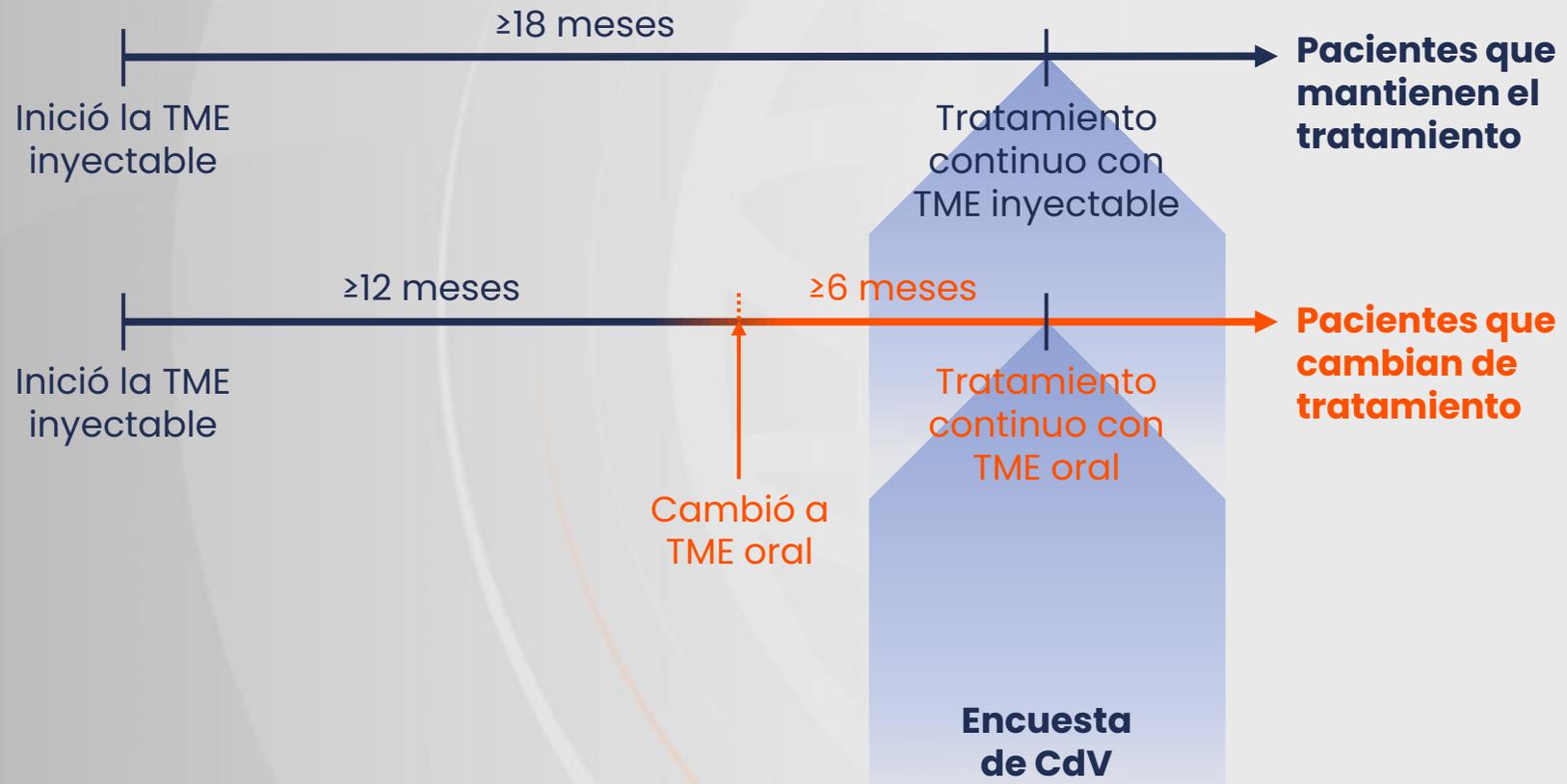
Ocrelizumab: Neuro-QoL



Cambio de TME inyectable a oral

Datos de pacientes con EM recurrente: Diseño del estudio

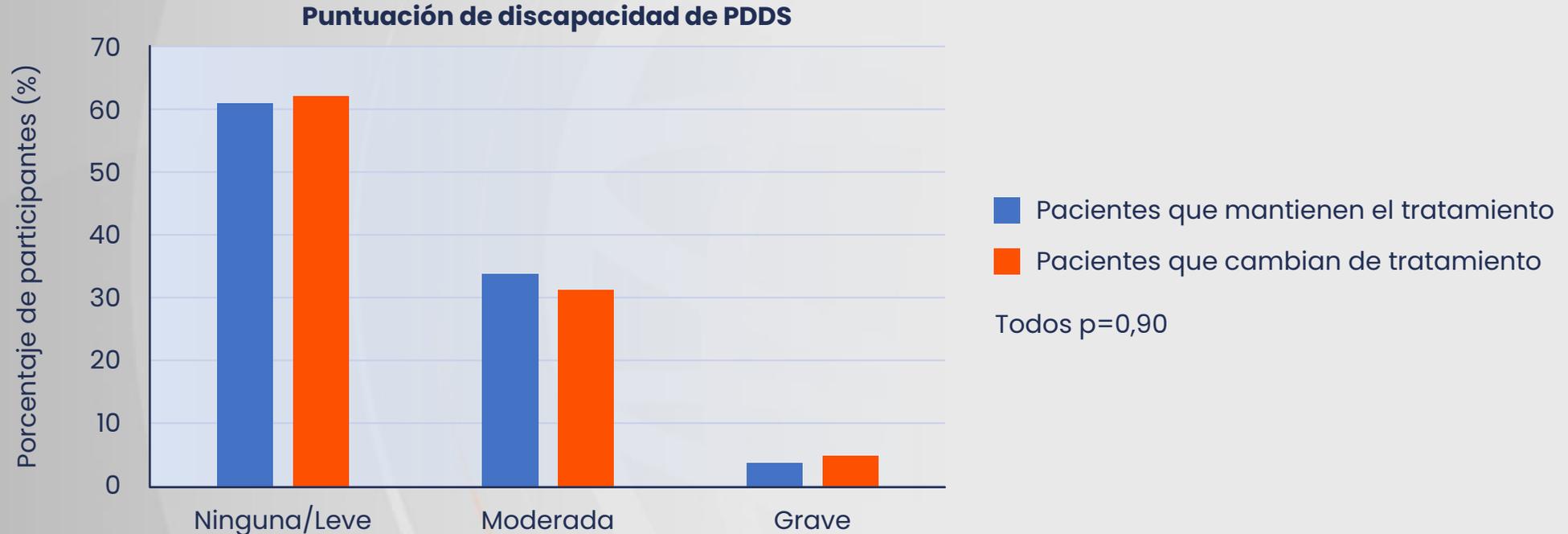
Pacific Northwest EM Registry



Cambio de TME inyectable a oral

Datos de pacientes con EM recurrente: Diseño del estudio

Pacific Northwest EM Registry

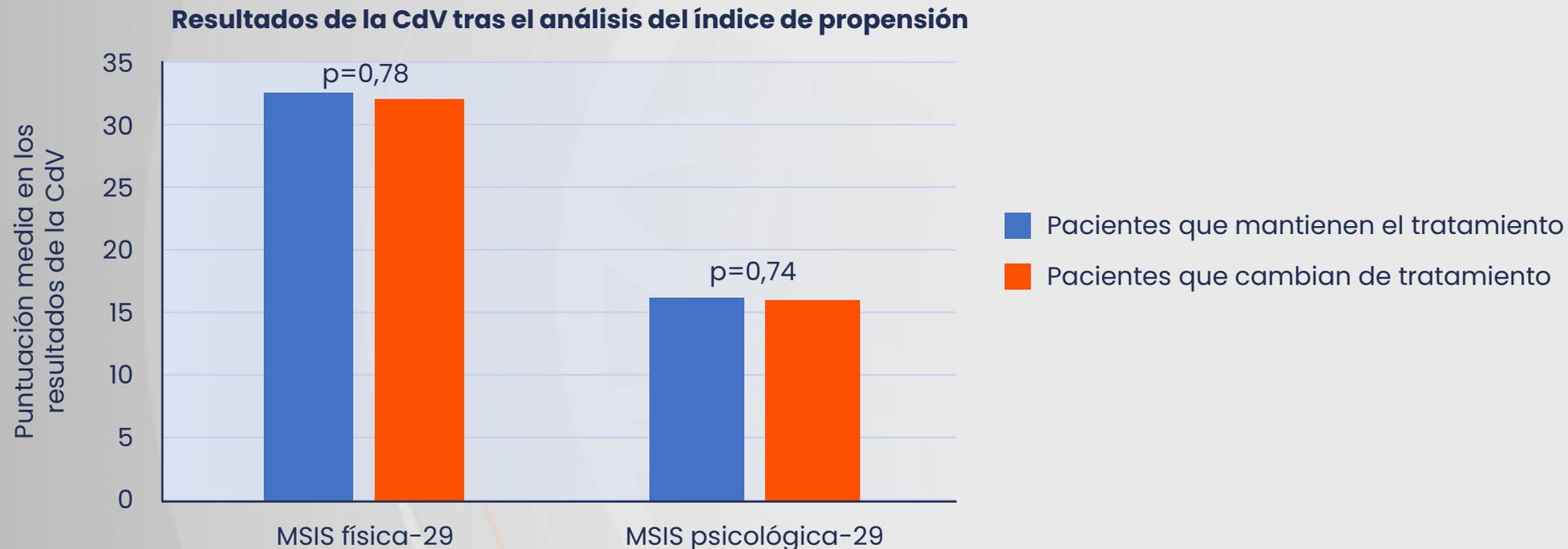


No se observan diferencias significativas en la **discapacidad comunicada por los pacientes** entre los participantes que cambiaron a una TME oral y los que siguieron con una terapia inyectable

Cambio de TME inyectable a oral

Datos de pacientes con EM recurrente: Diseño del estudio

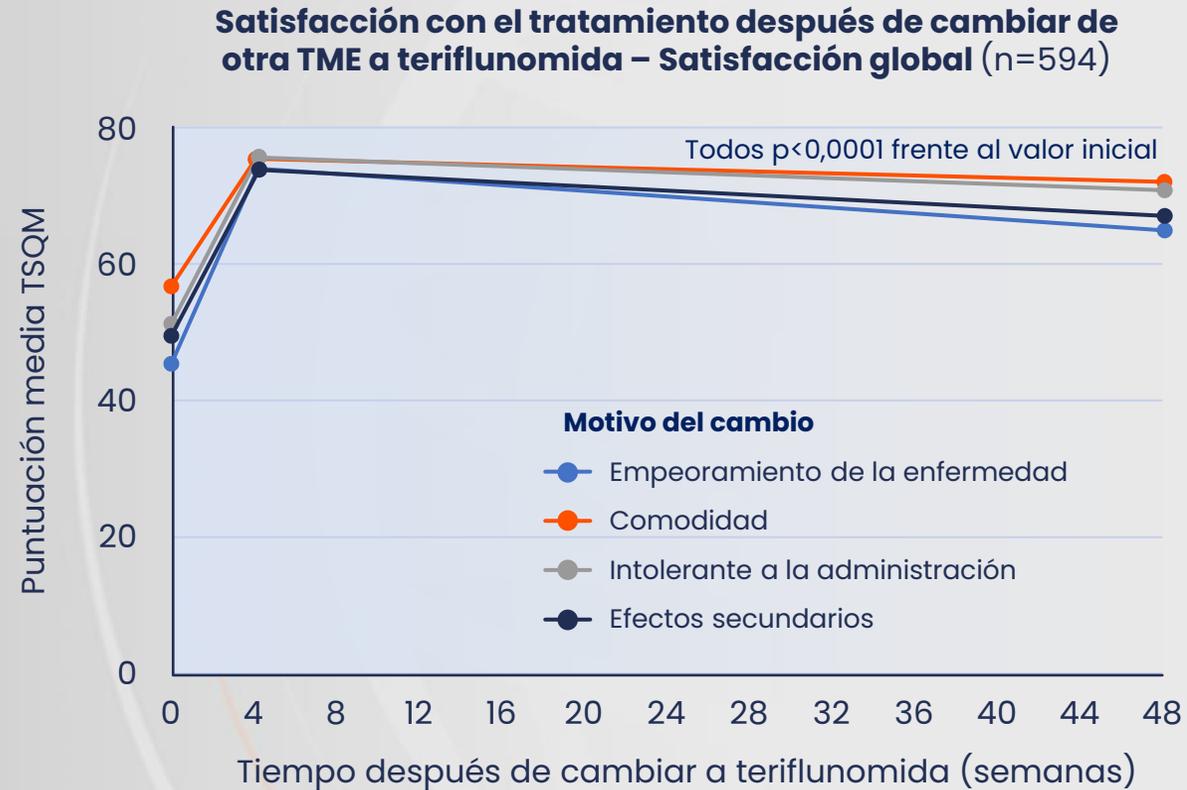
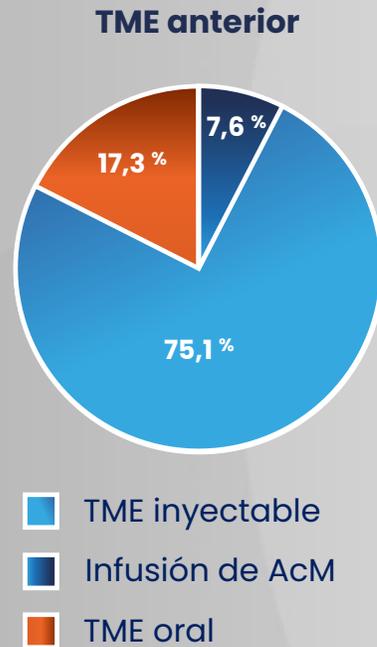
Pacific Northwest EM Registry



No se observan diferencias significativas en **los parámetros de CdV física y psicológica** entre los participantes que cambiaron a una TME oral y los que siguieron con una terapia inyectable

Satisfacción con el tratamiento con las TME orales

Estudio Teri-PRO (fase IV)



Mejoras **significativas en las puntuaciones de satisfacción con el** tratamiento después de cambiar a teriflunomida, independientemente del motivo del cambio

Carga de fatiga en la EM

La fatiga tiene un impacto sustancial en la vida de los pacientes

37–78 %

Prevalencia de la fatiga en
pacientes con EM



**Mayor desempleo
y subempleo**



Mayor absentismo laboral



Mayores limitaciones físicas

Causas de fatiga en la EM

Fatiga primaria

- Sin causa aparente
- Específica de la EM

Fatiga secundaria

- Consecuencia de otra enfermedad, incluso si está relacionada con la EM

| Causa secundaria | Signos clínicos de alerta |
|---|---|
| Depresión | Trastornos del sueño/alimentarios, estado anímico bajo, tristeza |
| Trastornos del sueño | Somnolencia excesiva, manifestaciones clínicas de ansiedad, apnea del sueño, obesidad |
| Efectos secundarios de la medicación | Inicio reciente de nuevo fármaco/dosis aumentada del fármaco existente |
| Dolor, espasmos musculares | Dolor o mayor tono muscular durante la exploración |
| Disfunción de la vejiga | Nicturia |

Supervisión de la fatiga en la EM

Parámetros validados de fatiga comunicados por el paciente

**Fatigue Severity Scale
(FSS)¹**

**MS-Specific
Fatigue Severity Scale
(MS-FSS)¹**

**Modified Fatigue Impact
Scale (MFIS)¹**

**Visual Analogue Scale
(VAS)¹**

Neuro-QoL²

**Fatigue Symptom and
Impact Questionnaire –
Relapsing Remitting MS
(FSIQ-RMS)³**

Control de la fatiga en la EM

Terapias no farmacológicas¹

- Programa de control de la fatiga
- Periodos de descanso programados
- Actividad física acuática
- Técnicas de enfriamiento
- Adaptaciones en el trabajo
- Dispositivos de asistencia
- Dispositivos de campo electromagnético pulsado
- Intervenciones para la conservación de la energía
- Intervenciones psicológicas

Terapias farmacológicas^{2,3}

A menudo en combinación con antidepresivos:

- Amantadina
- Modafinilo
- Armodafinilo
- Anfetamina
- Metilfenidato

Control de la fatiga en la EM



Control de la fatiga en la EM

Impacto de las TME en la fatiga: Ocrelizumab

- n=98 pacientes con EM recurrente
- n=32 pacientes con EM progresiva
- Ocrelizumab durante 12 meses
- Resultados comunicados por el paciente (Neuro-QoL)

Disminución significativa de la puntuación de fatiga comunicada por el paciente desde el inicio hasta 12 meses



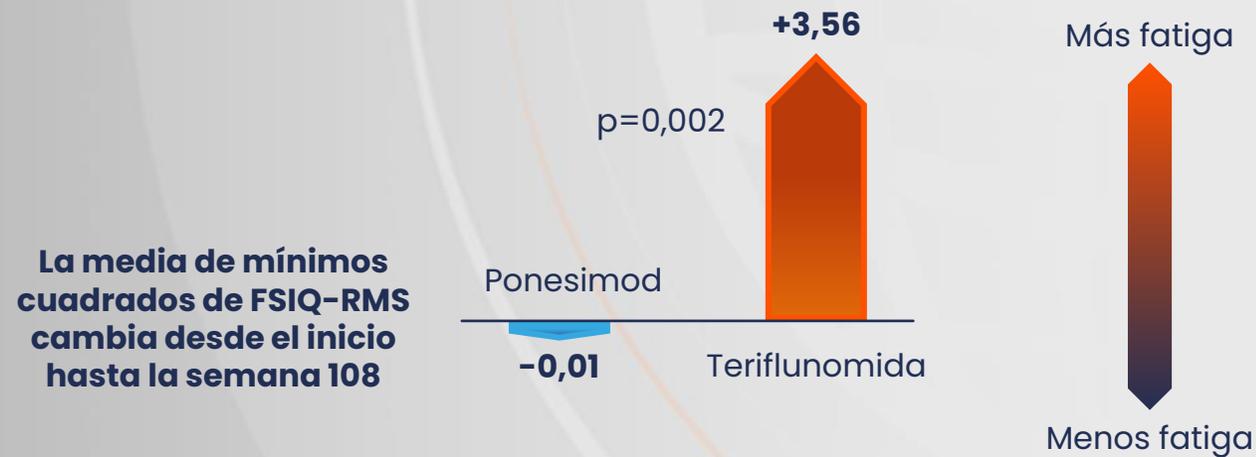
Control de la fatiga en la EM

Impacto de las TME en la fatiga: Ponesimod

RCT de superioridad y con comparador activo, que compara teriflunomida con ponesimod

- n=1133 pacientes con EM recurrente
- Aleatorización 1:1 a ponesimod o teriflunomida
- Puntuación FSIQ-RMS en la semana 108

Mejora significativa de la fatiga asociada a la EM con ponesimod frente a teriflunomida



Conclusiones

La CdV es una consideración importante al elegir estrategias de control de la enfermedad; la carga de EM en los pacientes se extiende a síntomas menos visibles como la fatiga

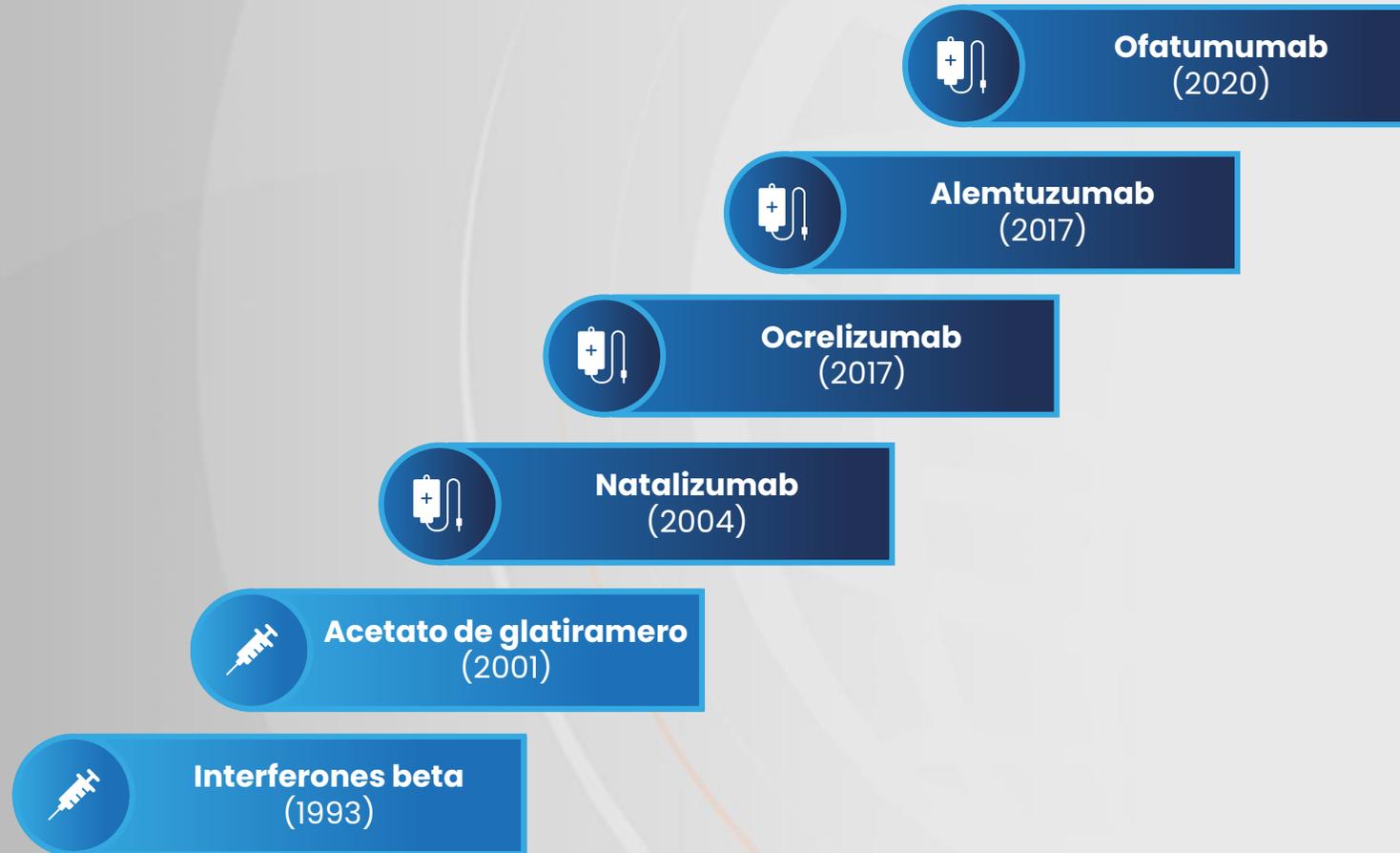
Es esencial implementar estrategias de tratamiento para reducir el impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes disminuyendo la fatiga y la depresión

Cambiar de una TME inyectable a otra oral alivia los síntomas con una pauta posológica más manejable

¿Cómo cambiará la práctica en el futuro próximo para pacientes con EM recurrente en función de los nuevos datos clínicos?

TME autorizadas para la EM recurrente

Inyectables y anticuerpos monoclonales: Calendario de autorizaciones



EM, esclerosis múltiple; TME, terapias modificadoras de la enfermedad.

US Food and Drug Administration. Historial de autorización de todos los fármacos. Disponible en: www.ac. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (último acceso el 17 de marzo de 2022).

TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes



TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes



EM, esclerosis múltiple; DHODH, dihidroorotato deshidrogenasa; S1PR, receptor de esfingosina-1-fosfato; TME, terapias modificadoras de la enfermedad.

1. Cohen JA, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:402-15; 2. Kappos L, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401; 3. Calabresi PA, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:545-56;
4. O'Connor P, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303; 5. Confavreux C, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:247-56; 6. Gold R, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107;
7. Fox RJ, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.

TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes



TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes



Fumarato de diroximel Fumarato

- Los resultados provisionales del ensayo EVOLVE-MS-1 de fase III confirmaron la seguridad y eficacia en la EM recurrente-remitente recién diagnosticada y en pacientes tratados previamente con IFN o GA¹
- El ensayo EVOLVE-MS-2 de fase III demostró un mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal de fumarato de diroximel en comparación con DMF²
- La transición a fumarato de diroximel de GA, IFN o DMF es una estrategia de tratamiento razonable³

TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes



Monometil fumarato Fumarato

- La autorización se basó en datos clínicos de dimetilfumarato después de demostrar la bioequivalencia en el estudio BLS-11-104

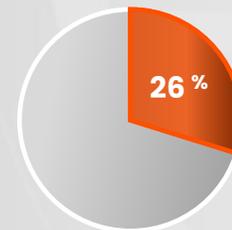
TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes

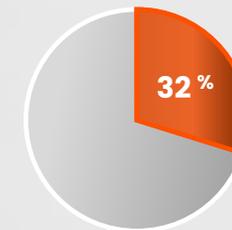


Siponimod Modulador de SIPR

- Ensayo EXPAND de fase III en EM progresiva secundaria (n=1651)
- Muchos menos pacientes que recibieron siponimod tuvieron CDP a 3 meses frente a placebo (HR 0,79, IC 95 %, 0,65-0,95; RRR 21 %; p=0,013)



Siponimod
(n=1096)



Placebo
(n=545)

- El perfil de seguridad fue similar al de otros moduladores de SIPR

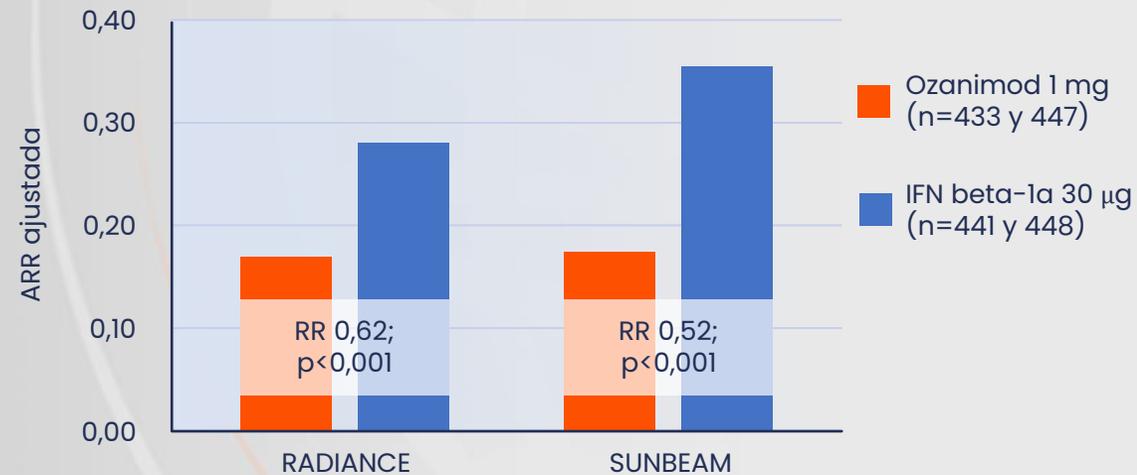
TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes



Ozanimod Modulador de S1PR

- Ensayos RADIANCE y SUNBEAM de fase III^{1,2}



- Más participantes en los grupos de IFN beta-1a frente a los grupos de ozanimod tuvieron TEAE que provocaron la interrupción del tratamiento

TME autorizadas para la EM recurrente

TME orales: Calendario de autorizaciones y ensayos pivotaes



Ponesimod Modulador de S1PR

- Ensayo de superioridad OPTIMUM de fase III con teriflunomida



- El perfil de seguridad fue similar al de otros moduladores de S1PR

Enfoques de tratamiento novedosos en la EM

TME de eficacia alta y media

TME de eficacia alta^{1,2}

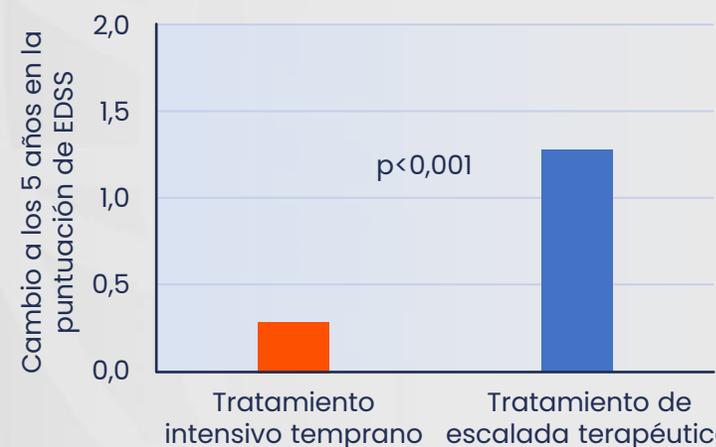
- Alemtuzumab
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Cladribina

TME de eficacia media¹

- Dimetilfumarato
- Acetato de glatirameró
- Interferón beta
- Teriflunomida
- Moduladores de S1PR



NEDA en el año 1 y 2 era significativamente más probable en pacientes con TME de eficacia alta frente a TME de eficacia moderada³



El cambio a los 5 años en la puntuación de EDSS fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo temprano frente a quienes recibieron terapia de escalada terapéutica⁴

Enfoques de tratamiento novedosos en la EM

Terapia intensiva temprana frente a terapia de escalada terapéutica: RCT

TREAT-MS (NCT03500328)



N=900
Adultos con EMRR



Criterio principal de valoración

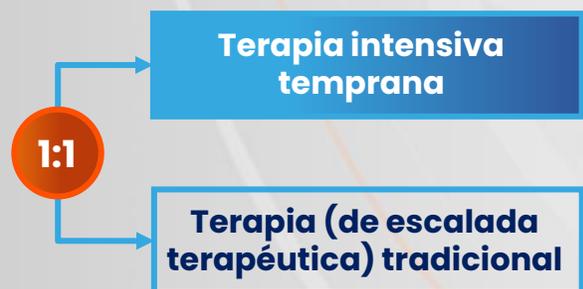
- Tiempo hasta la progresión sostenida de la discapacidad (EDSS+)

Finalización principal estimada: 2024

DELIVER-MS (NCT03535298)



N=800
Adultos con EMRR



Criterio principal de valoración

- Pérdida de volumen cerebral hasta mes 36

Finalización principal estimada: 2025

Ensayos clínicos en curso con TME en EM recurrente

TME novedosas: ensayos clínicos en curso en comparación con teriflunomida

| Fármaco | Ensayo | MdA |
|--|---|--|
|  Ublituximab (anti-CD20) | <ul style="list-style-type: none">• ULTIMATE 1 de fase III (NCT03277261)• ULTIMATE 2 de fase III (NCT03277248)• Estudio completado | <ul style="list-style-type: none">• Disminución de linfocitos B¹ |
|  Tolebrutinib (inhibidor de BTK) | <ul style="list-style-type: none">• GEMINI 1 de fase III (NCT04410978)• GEMINI 2 de fase III (NCT04410991)• Finalización estimada del estudio: 2023 | <ul style="list-style-type: none">• Modulación de linfocitos B, macrófagos y microglia² |
|  Evobrutinib (inhibidor de BTK) | <ul style="list-style-type: none">• evolutionRMS 1 de fase III (NCT04338022)• evolutionRMS 2 de fase III (NCT04338061)• Finalización estimada del estudio: 2023 | |
|  Fenebrutinib (inhibidor de BTK) | <ul style="list-style-type: none">• FENhance 1 de fase III (NCT04586023)• FENhance 2 de fase III (NCT04586010)• Finalización estimada del estudio: 2025 | |

BTK, tirosina cinasa de Bruton; EM, esclerosis múltiple; MdA, mecanismo de acción; TME, terapias modificadoras de la enfermedad.

Se puede acceder a los ensayos clínicos en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) utilizando el identificador del estudio.

1. Roach CA, et al. *Front Neurol.* 2021;11:595547; 2. Dolgin E. *Nature Biotech.* 2021;39:3-5.

Conclusiones

El tratamiento de la EM recurrente es cada vez más complejo con la aparición de las TME novedosas

Las TME orales se están convirtiendo en una opción cada vez más importante para pacientes con EM recurrente

Se necesitan opciones de tratamiento novedosas para la EM recurrente, ya que la mayoría de los pacientes necesitarán más de una TME durante su vida

Las clases de fármacos novedosos en la EM ofrecen múltiples opciones de tratamiento para satisfacer las necesidades de diferentes pacientes