

Informe Técnico de Posicionamiento Terapéutico en Esclerosis Múltiple Tipo Recaída-Remisión

Descripción de condición de salud

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por episodios de discapacidad neurológica completa o parcialmente reversibles. En Colombia, el intervalo de prevalencias reportadas se encontró entre 1.48 a 7.65 casos por 100 000 habitantes (1,2). No se encontraron datos de incidencia para el país.

La presentación clínica es variada por el compromiso de las sustancias blanca y gris cerebrales. Algunos de los síntomas descritos han sido: visión doble, problemas de la coordinación, debilidad muscular o pérdida de la sensibilidad (3). El diagnóstico se realiza con los criterios que contemplan el número de lesiones y la confirmación de lesiones clínicas e imagenológicas (4).

La EM es una condición incurable en la actualidad. No obstante, existe una amplia gama de medicamentos modificadores de la enfermedad disponibles específicamente para la variante recaída-remisión, la más común (6). La terapia farmacológica tiene como fin disminuir la posibilidad de desarrollo de nuevas lesiones o de la presentación de recaídas clínicas en este subgrupo (3).

Descripción de las tecnologías

Los objetivos principales de la terapia para esclerosis múltiple incluyen tratar las exacerbaciones agudas (recaídas) y acelerar la

recuperación, retrasar la progresión de la enfermedad, proporcionar alivio de los síntomas, mejorar las capacidades físicas y prevenir o tratar las complicaciones. Dentro de los primeros medicamentos aprobados en el tratamiento de la esclerosis múltiple se encuentran los interferones beta¹, entre ellos, interferón beta 1-b, el interferón beta 1-a para administración intramuscular (IM) o subcutánea (SC) y el acetato de glatiramer, todos actúan sobre el sistema autoinmune de forma reversible y se denominan inmunomoduladores.

La segunda generación de medicamentos empleados en la esclerosis múltiple corresponde a natalizumab y fingolimod. Así mismo, se han planteado algunas líneas de tratamiento para la EM, la primera comprende el interferón beta-1b, interferón beta-1a y el acetato de glatiramer y dimetilfumarato; la segunda comprende el natalizumab, fingolimod y alemtuzumab. En crisis agudas se emplea como terapia complementaria corticosteroides y para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad: analgésicos, relajantes musculares, antiespasmódicos urinarios y antidepresivos.

Mecanismo de acción

El dimetilfumarato es un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2, Nrf2). Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, esta vía representaría un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y oxidativo, ambos presuntamente involucrados en la patogénesis de la esclerosis

¹ Se debe precisar que los beta interferones se obtienen por tecnología de ADN recombinante. Existen en el mercado productos con interferón beta -1b para administración subcutánea (SC) y productos con interferón beta -1a. Estos últimos se diferencian por su vía de administración SC o IM y en su posología

múltiple. Mediante la activación de esta vía, se le atribuye al dimetilfumarato la capacidad de reducir la respuesta de las células inflamatorias, tanto a nivel periférico como central, y de ejercer un efecto citoprotector sobre el sistema nervioso central (SNC) frente a estímulos tóxicos, proporcionando un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la esclerosis múltiple. En base a los datos clínicos disponibles, el dimetilfumarato no ha demostrado tener efecto inmunosupresor.

Los interferones en su estado natural son glicoproteínas secretadas por células de vertebrados infectadas por virus. Después de unirse a receptores de superficie de otras células, los interferones se convierten en un estado antiviral, que impide la replicación de una amplia variedad de virus de ARNs y ADN. Existen tres familias de interferones: tipo α o interferón de leucocitos, el tipo β o interferón del fibroblasto (que son las células del tejido conectivo), esta familia está muy relacionada con la α y el tipo γ o interferón del linfocito (células del sistema inmune).

El glatiramero actúa inhibiendo la respuesta inmune a la proteína básica de la mielina. En concreto induce la producción de células T supresoras de la reacción con el antígeno del tipo Th2 e interfiere con la activación de células T por competencia con la proteína básica de la mielina en el complejo mayor de histocompatibilidad responsable de la presentación antigénica. Está indicado para reducir la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios (es decir, que puedan caminar sin ayuda), con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), caracterizada por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante los dos años anteriores.

El natalizumab suprime la actividad inflamatoria presente en el área enferma e inhibe el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados. Es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos; se une a la integrina alfa-4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y a los ligandos

osteopontina y segmento de conexión 1 (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina; además bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de adhesina mucosal 1 (MadCAM-1).

El mecanismo de acción del fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple es desconocido; sin embargo, puede funcionar al reducir la migración de linfocitos al sistema nervioso central; se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos.

Igualmente el mecanismo de acción de alemtuzumab en esclerosis múltiple es desconocido, se sugieren efectos inmunomoduladores a través de la depleción y repoblación de linfocitos, incluyendo:

- Alteraciones en el número, las proporciones y las propiedades de algunos grupos de linfocitos tras el tratamiento.
- Aumento de la representación de grupos de linfocitos T reguladores.
- Aumento de la representación de linfocitos T y B de memoria.

Efectos transitorios en la inmunidad innata de los componentes (es decir, neutrófilos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales (natural killer)).

La teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción en la esclerosis múltiple, puede implicar una reducción de los linfocitos activados en el SNC; inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, que es una enzima mitocondrial involucrada en la síntesis de novo de pirimidina; como consecuencia, teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse; aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción en la esclerosis múltiple, puede implicar una reducción de los linfocitos activados en el SNC.



Dosificación

Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
Interferón beta – 1a (recombinante)	L03AB07	<p><u>Presentaciones para administración intramuscular (IM) dosis 30mcg</u> Una vez por semana, o, inicial, 7,5mcg IM en la semana 1, y luego aumentar la dosis de 7,5mcg cada semana hasta alcanzar 30mcg una vez por semana.</p> <p><u>Presentaciones para administración subcutánea (SC) dosis 44 mcg</u> Inicial, 8,8mcg SC 3veces/semana durante las semanas 1 y 2; aumente a 22mcg SC 3veces/semana durante las semanas 3 y 4, a continuación, 44mcg SC 3veces/semana</p>
Interferón beta – 1b	L03AB08	<p>Inicial: 0,0625mg SC cada dos días; aumentar cada 2 semanas por 0,0625 mg hasta la dosis recomendada de 0,25 mg cada dos días. Mantenimiento: 0,25mg SC cada dos días.</p>
Peginterferón beta – 1a	L03AB13	<p><u>Esclerosis múltiple remitente recurrente</u> Dosis inicial: 63 mcg por vía subcutánea en el día 1. Titulación de la dosis: Día 15: administrar 94 mcg por vía subcutánea. Día 29: administrar 125 mcg por vía subcutánea. Dosis de mantenimiento: 125 mcg por vía subcutánea cada 14 días.</p>
Acetato de glatiramero	L03AX13	<p><u>Esclerosis múltiple remitente recidivante</u> Dosis: 20mg SC diario o 40mg SC 3 veces por semana, al menos 48 horas de diferencia en los mismos 3 días a la semana</p>
Natalizumab	L04AA27	<p><u>Esclerosis múltiple - formas recurrentes de la enfermedad</u> Dosis: 300mg IV infundido más de 1hora, administrada a intervalos de 4 semanas.</p>

Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
Teriflunomida	L04AA31	<p><u>Esclerosis múltiple recidivante</u> Dosis: 7mg o 14mg por vía oral una vez al día</p>
Alemtuzumab	L04AA34	<p><u>Esclerosis múltiple remitente recidivante</u> Primer curso de tratamiento: 12mg/día IV durante 5 días consecutivos (60mg dosis total); segundo ciclo de tratamiento: 12mg/día IV durante 3 días consecutivos (36mg de dosis total) administrados 12 meses después del primer curso.</p>
Dimetilfumarato	N07XX09	<p><u>Esclerosis múltiple, remitente o recurrente</u> Dosis inicial: 120 mg por vía oral dos veces al día, durante 7 días. Dosis de mantenimiento: 240 mg por vía oral dos veces al día.</p>

SC: vía de administración subcutánea
IM: vía de administración intramuscular

Tomado de: Medicamentos a un clic.

Efectividad y seguridad

El grupo desarrollador del IETS identificó siete revisiones sistemáticas que abordaron desenlaces como reducción de recaídas, prevención de la progresión de la enfermedad, progresión de la discapacidad, calidad de vida y desarrollo de lesiones T2 en la RNM y efectos adversos. Se tomó la revisión sistemática de Tramacere y cols. (9) como base del informe que se complementó con los resultados de las seis RS restantes (10–15).

La información científica analizada en este informe sugiere que, en la esclerosis múltiple tipo recaída remisión, las moléculas alemtuzumab, natalizumab y acetato de glatirámico presentan un balance de riesgos y beneficios favorable para los pacientes cuando son comparadas con placebo. La evidencia a favor de natalizumab es la que más certeza presenta. Fingolimod, aunque más efectivo con placebo y otras

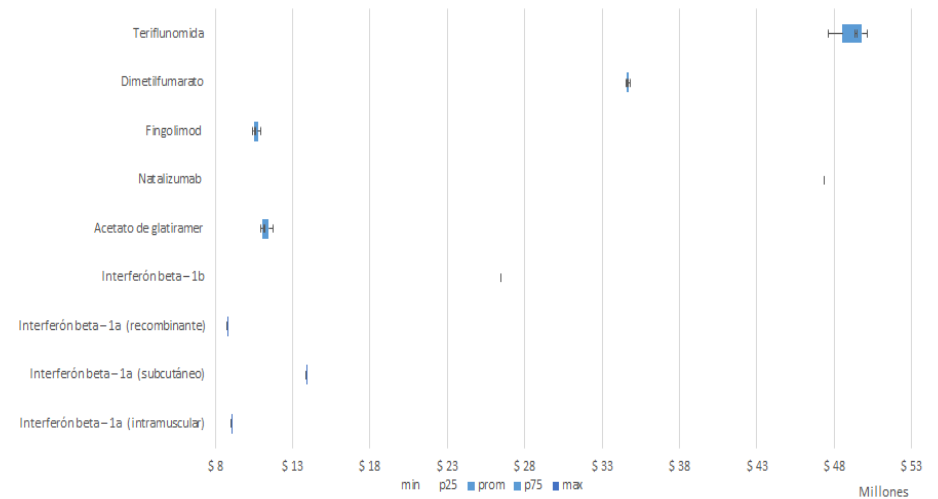
moléculas, tiene baja aceptabilidad, entendida por la suspensión de la terapia por efectos secundarios. En un cuarto y quinto escalón aparecerían el dimetil fumarato y teriflunomide, respectivamente. Los interferones no fueron superiores a otras moléculas y para algunos desenlaces no fueron superiores a placebo.

Para los subgrupos de EM-RR, la información sugiere que fingolimod es uno de los fármacos mejor posicionados para sujetos con el tipo 'altamente activa'. Además, natalizumab fue el mejor clasificado para los desenlaces en sujetos con el tipo 'evolución rápida severa'. Lamentablemente, no se encontraron datos sobre alemtuzumab en estos dos subgrupos.

Costos

Para el análisis de los costos se calculó el precio promedio del tratamiento anual por persona de cada una de las moléculas disponibles en el mercado colombiano

En la siguiente grafica los bigotes representan el valor mínimo y máximo del precio del tratamiento persona-año. Por su parte, la barra indica el percentil 25 y 75 de la distribución de precios.



Valoración del posicionamiento terapéutico

Posterior al análisis de los insumos presentados, el comité de valoración de posicionamiento determinó que clasificaría los medicamentos de acuerdo a la severidad de la condición, de la siguiente manera:

Condición de salud	Tecnología	Posición
Esclerosis múltiple leve	Interferón beta-1a recombinante (SC)	1
	Interferón beta-1b	2
	Peginterferón beta-1a	3



Condición de salud	Tecnología	Posición
	Acetato de glatirámero	4
	Teriflunomida	5
	Interferón beta-1a recombinante (IM)	6
	Dimetilfumarato	7
	Fingolimod	8
	Natalizumab	9
	Alemtuzumab	10

SC: vía de administración subcutánea

IM: vía de administración intramuscular

Condición de salud	Tecnología	Posición
Esclerosis múltiple moderada	Fingolimod	1
	Dimetilfumarato	2
	Acetato de glatirámero	3
	Natalizumab	4
	Interferón beta-1b	5
	Alemtuzumab	6

	Interferón beta-1a recombinante (SC)	7
	Peginterferón beta-1a	8
	Teriflunomida	9
	Interferón beta-1a recombinante (IM)	10

SC: vía de administración subcutánea

IM: vía de administración intramuscular

Condición de salud	Tecnología	Posición
Esclerosis múltiple avanzada	Natalizumab	1
	Alemtuzumab	2
	Fingolimod	3
	Dimetilfumarato	4
	Interferón beta-1a recombinante (SC)	5
	Teriflunomida	6
	Acetato de glatirámero	7
	Interferón beta-1b	8
	Peginterferón beta-1a	9

Condición de salud	Tecnología	Posición
	Interferón beta-1a recombinante (IM)	10

SC: vía de administración subcutánea
IM: vía de administración intramuscular

Los expertos clínicos consideraron los siguientes criterios:

- Leve: corresponde a pacientes con pocos episodios de recaída (2 o 3 episodios) y baja carga lesional en la Resonancia Magnética Nuclear.
- Moderada: corresponde a pacientes con recaídas frecuentes y carga lesional moderada.
- Avanzada: corresponde a pacientes con evolución rápida severa y altamente activa.

Recomendación

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que interferón beta-1a recombinante es la mejor opción terapéutica para pacientes con esclerosis múltiple leve tipo recaída-remisión.

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que fingolimod es la mejor opción terapéutica para pacientes con esclerosis múltiple moderada tipo recaída-remisión.

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que natalizumab es la mejor opción terapéutica para pacientes con esclerosis múltiple avanzada tipo recaída-remisión.

Referencias Bibliográficas

1. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*

- [Internet]. 2017;3(2):205521731771505. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055217317715050>
2. Muñoz-Galindo IM, Moreno Calderón JA, Guarín Téllez NE, Arévalo Roa HO, Díaz Rojas JA. Health Care Cost for Multiple Sclerosis: The Case of a Health Insurer in Colombia. *Value Heal Reg Issues* [Internet]. 2018;17(13):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2017.12.001>
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
5. Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P. Grey matter lesions in MS: From histology to clinical implications. *Prion*. 2013;7(February):1–8.
6. Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: A practical overview for clinicians. *Br Med Bull*. 2010;95(1):79–104.
7. Galea I, Ward-abel N. Clinical review. 2015;1765(April):1–8.
8. Limmroth V. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Current and future algorithms. *Eur Neurol*. 2014;72(suppl 1):35–8.
9. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;9(9):CD011381. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/77a87f6f5fddb0cea8494eb4e4e4853147655d1e>
10. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;4(4):CD011076. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9a6761b3d8672958b11b35676b892715b80a3b1c>
11. Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;4:CD011203. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/92ebf3796ec041ab>

- d852ad2f3110cf678282760a
12. La Mantia L, Pietranonj C Di, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;11(11):CD009333. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4b24acc6c3aa3c99d966f314c74b30761d872929>
 13. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;4:CD009371. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f9f9ab356bafd57b517ed8cfc91a893743ac6c33>
 14. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. BMJ Open. 2017;7(3):1–10.
 15. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis [Internet]. Vol. 3, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. p. CD009882. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/045d92468f93a37b982d6c3b81ac5a68f772419b>