

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-272/V1/10052024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ublituximab (Briumvi®) en el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2024

Índice

Introducción.....	1
Ublituximab (Briumvi®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Seguridad.....	7
Discusión.....	8
Conclusión.....	11
Grupo de expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	16

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su origen es multifactorial y resulta probablemente de un cúmulo de factores de riesgo ambientales y genéticos (2).

Constituye una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes en los países occidentales (3) y afecta a más de 2,8 millones de personas en todo el mundo (4). Su prevalencia varía mucho, siendo más alta en América del Norte y Europa, con más de 100 casos por cada 100.000 habitantes (5). España es una zona de riesgo medio-alto de EM: estudios recientes muestran una prevalencia de entre 80 y 180 casos por cada 100.000 habitantes (6,7). La edad media de aparición oscila entre los 20 y los 40 años y es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

La clínica de la enfermedad es muy variable. Cuando los pacientes tienen el primer brote, suelen presentar síntomas de afectación medular, troncoencefálica, hemisférica o visual (8). En función de la evolución de la enfermedad, la EM se puede clasificar como: esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) (9). Desde un punto de vista terapéutico, se pueden distinguir formas de EM que cursan con o sin actividad (episodios agudos de disfunción neurológica y/o aparición de nuevas lesiones o captación de contraste y/o progresión). Las formas recurrentes (EMR) engloban tanto formas de EMRR como



el subgrupo de pacientes con EMSP activa. Se caracterizan por la aparición de brotes, definidos como episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica que duran días o semanas, seguidos de recuperación total o parcial. Las formas progresivas engloban formas de EMSP y de EMPP. Éstas se caracterizan por evidencia clínica de progresión de la enfermedad, independientemente de las recaídas, durante un periodo de tiempo determinado (9,10).

Los avances que en los últimos años se han producido en el campo de EM han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos, los cuales están contribuyendo a la reducción del porcentaje de pacientes que progresan a fenotipos progresivos y a un mejor pronóstico de la enfermedad. En el momento del diagnóstico, entre el 80 y el 85% de los pacientes adultos presentan un fenotipo EMRR y aproximadamente la mitad desarrollarán EMSP en un periodo de tiempo de entre 15 y 20 años. Hasta el 15% de los pacientes presentan EMPP, caracterizada por un deterioro neurológico progresivo sin brotes desde el comienzo de la enfermedad (8).

El manejo terapéutico de la EMR engloba tres tipos de tratamiento con distintos fines que son: tratar los brotes o episodios agudos (principalmente con corticosteroides y/o plasmaféresis), reducir la actividad de la enfermedad y prevenir o posponer la discapacidad (fármacos modificadores del curso de la enfermedad) y mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad (ej. espasticidad, depresión, disfunción sexual, incontinencia urinaria...). El objetivo último del tratamiento actual de la EM es conseguir el mejor control posible de la enfermedad, medido por la no evidencia de la actividad de la enfermedad (NEDA) y la mejor calidad de vida posible para el paciente.

Las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) no curan la EM, pero pueden reducir el número de recaídas y su gravedad. También pueden ralentizar el daño causado por la EM que se acumula con el tiempo, retrasando la aparición de discapacidad. El tratamiento con TMEs se debe mantener de forma indefinida, salvo que existan condiciones como el deseo gestacional, el fallo terapéutico o la aparición de efectos indeseables que obliguen a un cambio de terapia o a la suspensión del tratamiento.

Actualmente se encuentran autorizados en la Unión Europea varios TME para el tratamiento de la EMR. Estos TME pueden clasificarse como inmunomoduladores, dirigidos a modular la respuesta inmune descontrolada, o inmunosupresores, cuando suprimen dicha respuesta. Dentro de los inmunomoduladores se encuentran los interferones beta (IFN β), el acetato de glatiramer (11-15), los anticuerpos monoclonales (mAbs, por sus siglas en inglés) incluidos los antagonistas de la alfa-4-beta integrina (natalizumab), anti-CD52 (alemtuzumab) y anti-CD20 (ocrelizumab y ofatumumab) (16-19), y por último, terapias orales como los moduladores de receptores S1P (fingolimod, siponimod, ozanimod y ponesimod), (20-22) y la teriflunomida (inhibidor de la síntesis de novo de pirimidinas) (23). Los inmunosupresores a su vez pueden ser selectivos como el dimetilfumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) (24) y la cladribina (análogo nucleósido de la desoxiadenosina) (25), o no selectivos. En este último grupo se encuentran algunos agentes inmunosupresores y citotóxicos, como la azatioprina y la mitoxantrona, cuyo uso ha decaído sustancialmente en los últimos años debido a su toxicidad y relación beneficio/riesgo desfavorable en comparación con opciones nuevas de tratamiento disponibles (10). En 2017, el Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) y la Academia Europea de Neurología (EAN) publicaron el primer conjunto de directrices sobre el uso de TMEs en la EM. Su recomendación es que en el caso de la EMRR activa, la elección entre la amplia gama de fármacos disponibles desde los de eficacia moderada (interferón beta-1b, interferón beta-1a, peginterferón beta-1a, acetato de glatiramer, teriflunomida, fumaratos) a los altamente eficaces (cladribina moduladores del receptor S1P) o de muy alta eficacia (natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab y ofatumumab), dependerá de la actividad de la enfermedad (activa, muy activa o agresiva), los factores pronósticos para nuevas recaídas o progresión de la discapacidad, las comorbilidades, el deseo gestacional, y la conveniencia/preferencia en cada paciente (26). Estos factores se deberán tener en cuenta tanto a la hora de iniciar una terapia como a la hora de cambiar a otra por cualquier razón (fallo terapéutico, problemas de seguridad, tolerabilidad, etc.). Estas mismas recomendaciones están recogidas en el último consenso para el tratamiento de la EM de la Sociedad Española de

Neurología (SEN), recientemente publicado. En el documento de consenso queda constancia de que se han producido cambios significativos en el manejo y tratamiento de la EM. Así pues, ya no se recomienda una estrategia de escalado terapéutico, en la que se trataba inicialmente con TME de eficacia moderada y bajo riesgo (llamados clásicamente de «primera línea») y se cambiaba a un TME de alta eficacia (TME-AE) con mayor riesgo de acontecimientos adversos graves («segunda línea») si el paciente presentaba actividad de la enfermedad. Además, se contempla el uso de TME-AE como primer tratamiento, en base a un nivel de evidencia aceptable en forma de algunos estudios observacionales y análisis de subgrupos de ensayos clínicos, que, de forma consistente han mostrado que los pacientes con inicio temprano de TME-AE tuvieron, al menos en los siguientes cinco años, menos actividad de la enfermedad, menos discapacidad y menos riesgo de progresar a EMSP que los que iniciaron estos tratamientos más tarde.

Para las formas secundarias progresivas con actividad, los medicamentos disponibles son INF beta-1b, siponimod, cladribina y ocrelizumab y este último también para las formas primarias progresivas (10). A pesar del tratamiento correcto con las opciones disponibles, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad.

Ublituximab (Briumvi®)

Ublituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen (27,28).

Briumvi® se presenta como concentrado para perfusión de 25mg/ml. La primera dosis se administra en forma de perfusión intravenosa de 150 mg (primera perfusión) durante cuatro horas, seguida de una perfusión intravenosa de 450 mg (segunda perfusión) 2 semanas después durante una hora. Las dosis posteriores se administran en forma de perfusión intravenosa única de 450 mg durante una hora cada 24 semanas. Después de las primeras dos dosis, los pacientes no necesitan observación post infusión a no ser que se hayan observado reacciones post infusión o de hipersensibilidad. Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de ublituximab (27).

La administración de ublituximab en forma de perfusión intravenosa debe ser siempre a través de una vía exclusiva y no debe ser administrado en forma de perfusión intravenosa lenta o en bolos (27).

Dado que las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) son frecuentes, la ficha técnica de ublituximab cita que éste se debe administrar con dexametasona o metilprednisolona y difenhidramina antes de cada perfusión para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRP. Además, también se puede considerar la administración de un antipirético como premedicación (27).

En caso de signos de una RRP potencialmente mortales o incapacitantes durante una perfusión, se debe suspender inmediatamente la perfusión y se debe administrar al paciente el tratamiento adecuado. En estos pacientes se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con ublituximab. En caso de RRP graves o de moderadas a leves puede estar indicada la interrupción de la dosis o la reducción de la velocidad de perfusión. Sin embargo, no se recomienda reducir la dosis (27).

La ficha técnica de ublituximab resalta que no se prevé que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, renal o en pacientes mayores de 55 años (27). Asimismo, se cita en la ficha técnica que se observó toxicidad para la reproducción en estudios del desarrollo pre- y posnatal. Por ello, se debe evitar el uso de ublituximab durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre sea superior al posible riesgo para el feto (27).

Farmacología

Ublituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) dirigido específicamente frente a CD20, una fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta linfocito B maduro. CD20 también se expresa en una pequeña fracción de linfocitos T activados. La unión de ublituximab a CD20 desencadena la lisis de los linfocitos CD20+, principalmente mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y, en menor medida, mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Debido a un patrón específico de glicosilación de su región Fc, el ublituximab muestra mayor afinidad por Fc γ RIIIa (CD16) y una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (27). De esta manera, el tratamiento con ublituximab da lugar a una disminución rápida y sostenida del número de linfocitos B (27).

Eficacia

La evaluación de la eficacia de ublituximab en esclerosis múltiple recurrente (EMR) se llevó a cabo mediante dos estudios pivotaes de fase III TG1101-RMS301 (ULTIMATE I) y TG1101-RMS302 (ULTIMATE II). Ambos estudios siguieron un diseño idéntico: aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador activo (teriflunomida) y en grupos paralelos.

Se incluyeron 545 sujetos en el estudio ULTIMATE I y 544 en el estudio ULTIMATE II, de entre 18 y 55 años de edad, diagnosticados en base a la revisión de 2010 de los criterios McDonald; con una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) de hasta 5,5, que tuviesen evidencia documentada de haber sufrido al menos un brote durante el año previo o 2 brotes durante los 2 años previos, o RM con al menos una lesión que captase gadolinio durante el año previo a la aleatorización (26). Concretamente la eficacia de ublituximab se estudió en una población con un grado de discapacidad leve-moderado (puntuación EDSS media en el ensayo ULTIMATE I 2,96 para ublituximab y 2,89 para teriflunomida; y 2,80 en el ensayo ULTIMATE II para ublituximab y 2,96 para teriflunomida). Asimismo, otro criterio de inclusión de ambos ensayos fue que los pacientes debían tener una proporción de linfocitos B \geq 5% del total de linfocitos.

En estos ensayos quedaron excluidos los pacientes con EM de más de 10 años de duración y una puntuación EDSS \leq 2, los pacientes con enfermedades crónicas que afectaran al sistema inmune o con síndrome de inmunodeficiencia y aquellos que hubieran recibido tratamiento con una terapia anti CD20 o dirigida a linfocitos B, alemtuzumab, natalizumab, teriflunomide/leflunomide, terapia con células madre, cladribina (24 meses antes del cribado), azatioprina (6 meses antes del cribado), moduladores de SIP (90 días antes del cribado), inmunoglobulinas intravenosas (90 días antes del cribado), glatiramero (30 días antes del cribado), interferones (30 días antes del cribado), dimetil fumarato (30 días antes del cribado) o glucocorticoides (30 días antes del cribado). También fueron criterios de exclusión la presencia (actual o en el pasado) de malignidad, insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh B/C) e insuficiencia renal severa que requiriera diálisis (26).

La proporción de pacientes naive estaba muy equilibrada en el estudio ULTIMATE I (59,1 frente a 59,8%), la proporción de pacientes que recibieron TME fue mayor en el grupo de teriflunomida (57,0% frente a 50,7%) en el estudio ULTIMATE II. A continuación, se pueden ver las características basales de los sujetos de los dos ensayos pivotaes (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los sujetos de estudio en ULTIMATE I y ULTIMATE II

Nombre del estudio	ULTIMATE I (n =545)		ULTIMATE II (n =544)	
	Ublituximab 450 mg (n = 271)	Teriflunomida 14 mg (n = 274)	Ublituximab 450 mg (n = 272)	Teriflunomida 14 mg (n = 272)
Características iniciales				
Media de la edad (años)	36,2	37,0	34,5	36,2
Intervalo de la edad (años) en el momento de la inclusión	18-55	18-55	18-55	18-55
Distribución por sexos (%masculino/femenino)	38,7/61,3	34,7/65,3	34,6/65,4	35,3/64,7
Media/mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	4,9/2,9	4,5/2,5	5,0/3,2	5,0/3,7
Pacientes sin TME previo(%)	40,2	40,9	49,3	43,0
Media del número de recaídas en el año anterior	1,3	1,4	1,3	1,2
Media de la EDSS	2,96	2,89	2,80	2,96
Proporción de pacientes con lesiones realizadas con Gd en T1	43,2	42,3	51,8	49,6

La variable principal fue la tasa anualizada de brotes (TAB), definida como el número de recaídas confirmadas por el Panel Independiente de Adjudicación de Recaídas (IRAP) que comenzaron el día de la aleatorización o después y hasta el día del último tratamiento del estudio, por participante por año (26).

Además, hubo seis criterios de valoración secundarios ordenados jerárquicamente:

1. Número total de lesiones en T1 detectadas por Resonancia Magnética de Imagen (IRM) realizada con gadolinio (Gd) (hasta la semana 96) = T1 Gd+
2. Número total de lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas en T2 (hasta la semana 96).
3. Tiempo hasta el empeoramiento de la discapacidad confirmado a las 12 semanas (agrupado en los dos ensayos).
4. Proporción de sujetos sin evidencia de actividad de la enfermedad desde la semana 24 hasta la semana 96.
5. Proporción de sujetos que presentaron una disminución igual o superior a 4 puntos en el SDMT (test de los símbolos y dígitos), en cualquier momento de su evaluación (hasta la visita de la semana 96) en comparación con la puntuación basal. Dicho test mide la velocidad de procesamiento de la información, siendo ésta la función cognitiva que se afecta con más frecuencia en la EM.
6. El cambio porcentual en el volumen cerebral desde el inicio hasta la semana 96.

El análisis del criterio de valoración primario se realizó utilizando un modelo binomial negativo en lugar del modelo Poisson estándar para evitar la sobredispersión. El error de tipo I se controló mediante un procedimiento de control jerárquico. Una vez que el criterio de valoración primario fue estadísticamente significativo ($\alpha = 0,05$), se probaron los criterios de valoración secundarios en el orden pre-especificado.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1. Los pacientes debían recibir: 450 mg de ublituximab más placebo oral; o 14 mg de teriflunomida más perfusión de placebo (26). El tratamiento oral (activo o placebo) debía iniciarse el día 1 de la semana 1 y el tratamiento debía continuarse hasta el último día de la semana 95. Las perfusiones (tratamiento activo o placebo) debían comenzar el día 1 de la semana 1 a una dosis de 150 mg y posteriormente debían aumentar a 450 mg el día 15 de la semana 3 y continuar a 450 mg en las semanas 24, 48 y 72 (27). Tras el cese del tratamiento del estudio, los sujetos fueron seguidos durante otras 20 semanas para permitir la monitorización de la seguridad, las recaídas y la eliminación de la teriflunomida (26).

El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar modificada (mITT). En el ensayo ULTIMATE I, la variable principal, TAB, fue de 0,08 con ublituximab y de 0,19 con teriflunomida (HR: 0,41; IC 95%: 0,27 a 0,62; $p < 0,001$) y en el ensayo ULTIMATE II, la TAB fue de 0,09 con ublituximab y 0,18 con teriflunomida (HR: 0,51; IC 95%: 0,33 a 0,78; $p = 0,002$). Por lo que los pacientes tratados con ublituximab tuvieron un 59% menos de recaídas en comparación con los tratados con teriflunomida en el ensayo ULTIMATE I y un 49% en ULTIMATE II.

Los resultados de las variables secundarias 1 y 2 (medidas por imagen de RM) se resumen a continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis de eficacia: variables secundarias de los estudios ULTIMATE I y ULTIMATE II

	ULTIMATE I		ULTIMATE II	
	Ublituximab 450 mg	Teriflunomida 14 mg	Ublituximab 450 mg	Teriflunomida 14 mg
Variables Secundarias				
Media del número de lesiones realizadas con Gd en T1 por imagen de RM	0,016	0,491	0,009	0,250
Reducción relativa	97 % ($p < 0,0001$)		97 % ($p < 0,0001$)	
Media del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas y/o aumentadas de tamaño por imagen de RM	0,213	2,789	0,282	2,831
Reducción relativa	92 % ($p < 0,0001$)		90 % ($p < 0,0001$)	

En cuanto a las variables secundarias de discapacidad, en el análisis agrupado pre-especificado, el 5,2% de los participantes del grupo de ublituximab presentaron un empeoramiento de la discapacidad confirmado a las 12 semanas, en comparación con el 5,9% de los participantes del grupo de teriflunomida (HR: 0,84; IC 95%: 0,50 a 1,41; $p = 0,51$). Los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos y por lo que esta variable secundaria fue la que falló en el análisis jerárquico de los resultados de eficacia. Por este motivo, tampoco se consideraron significativamente diferentes los resultados entre los dos grupos del ensayo de las siguientes variables secundarias.

En el ensayo ULTIMATE I, no se observaron indicios de actividad de la enfermedad (NEDA) en el 44,6% de los participantes del grupo de ublituximab y en el 15,0% de los participantes del grupo de teriflunomida. Se observaron resultados similares en el ensayo ULTIMATE II, con un 43,0% y un 11,4%, respectivamente, sin evidencia de actividad de la enfermedad (26). El concepto NEDA aborda una situación clínica sin brotes, sin aumento de la discapacidad y sin lesiones nuevas o activas. Más del 80% de todos los pacientes con Ublituximab lograron un ajuste NEDA basal a las 24 semanas de manera consistente en todos los subgrupos en los ensayos ULTIMATE I y II.

El porcentaje de participantes con deterioro según el test de símbolos y dígitos fue similar en los dos grupos en ambos ensayos (29,2% en el grupo de ublituximab vs. 31,8% en el grupo de teriflunomida en el ensayo ULTIMATE I; y 29,0% vs. 31,6%, en el ensayo ULTIMATE II). Igualmente, el cambio porcentual en el volumen cerebral no se consideró

estadísticamente significativo entre ambos grupos debido al fallo del criterio de valoración clínico precedente en el análisis jerárquico (empeoramiento de la discapacidad a las 12 semanas).

Se realizó un análisis terciario agrupado (pre-especificado) con varias variables como el cambio con respecto al valor basal en la puntuación de la escala funcional compuesta de la esclerosis múltiple (MSFC, por sus siglas en inglés) pero, dado que no se incluyó en el análisis jerarquizado, no se pueden extraer conclusiones de sus resultados (26).

Seguridad

La evaluación de la seguridad de ublituximab se basa en un pool de datos procedentes de los dos estudios pivotaes. Los eventos adversos (EA) más importantes y notificados frecuentemente son reacciones relacionadas con la infusión (RRI) (45,3 %) e infecciones (55,8 %) (27). Los síntomas de las RRIs fueron: fiebre, escalofríos, cefalea, taquicardia, náuseas, dolor abdominal, irritación de la garganta, eritema y reacción anafiláctica. La incidencia de RRIs en pacientes tratados con ublituximab fue del 45,3 %, con la máxima incidencia con la primera perfusión (40,4 %). Con la segunda infusión disminuyó a 8,6 % y continuó disminuyendo en infusiones posteriores. En total, el 1,7 % de los pacientes experimentaron RRIs que motivaron la interrupción del tratamiento. El 0,4 % de los pacientes experimentaron RRIs que fueron graves, pero, cabe destacar que no se produjeron RRIs mortales.

Las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) fueron notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$) en los estudios pivotaes y las infecciones por virus herpéticos y de las vías respiratorias bajas como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Otros EA notificados como frecuentes fueron la neutropenia y dolor en una extremidad (27). En los ensayos pivotaes la proporción de pacientes que experimentaron una infección grave con ublituximab fue del 5,0 % en comparación con el 2,9 % en el grupo tratado con teriflunomida. Sin embargo, la tasa total de infecciones en los pacientes tratados con ublituximab fue similar a la observada en los pacientes tratados con teriflunomida (55,8 % frente a 54,4 %, respectivamente). Las infecciones fueron por lo general consideradas leves o moderadas (principalmente infecciones de las vías respiratorias como nasofaringitis y bronquitis). Se produjeron infecciones de las vías respiratorias altas en el 33,6 % de los pacientes tratados con ublituximab y en el 31,8 % de los pacientes tratados con teriflunomida. Las infecciones de las vías respiratorias bajas se notificaron en el 5,1 % de los pacientes tratados con ublituximab y en el 4,0 % de los pacientes tratados con teriflunomida.

Las infecciones por virus herpéticos se observaron en el 5,7 % de los sujetos que recibieron ublituximab y en el 4,6 % de los que recibieron teriflunomida. Todas estas fueron de grado 1 o 2 de gravedad y se resolvieron. Se debe destacar que no hubo casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en ninguno de los grupos de tratamiento durante el período de estudio de 96 semanas (26).

Otros EA de interés notificados fueron anomalías analíticas como disminución de las inmunoglobulinas y disminución del número de linfocitos (grado 1 y 2). En el caso de las inmunoglobulinas, la proporción de pacientes con niveles iniciales de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en pacientes tratados con ublituximab fue del 6,3 %, 0,6 % y 1,1 %, respectivamente. Sin embargo, después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con ublituximab con niveles de IgG, IgA e IgM inferiores al LIN a las 96 semanas fue del 6,5 %, 2,4 % y 20,9 %, respectivamente (27).

En el análisis conjunto de los estudios pivotaes de fase III, se notificaron EA graves (EAGs) en 59 sujetos (10,8%) en el grupo de ublituximab y en 40 sujetos (7,3%) en el grupo de teriflunomida. Además, la incidencia de EA que condujeron a la interrupción del tratamiento del estudio fue mayor en el grupo de ublituximab en comparación con el grupo de teriflunomida (4,2% frente a 0,7%) (26). Los EA que condujeron a la interrupción en el grupo de ublituximab fueron reacción anafiláctica, hipersensibilidad, RRI, mialgia y traqueobronquitis. Se produjeron tres muertes, todas ellas en pacientes tratados con ublituximab: una como resultado de neumonía, otra de encefalitis después del sarampión y otra

de salpingitis después de un embarazo ectópico (26) aunque sólo la neumonía fue considerada como posiblemente relacionada con el tratamiento. Asimismo, se observó la presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADAs, por sus siglas en inglés) en el 81 % de los pacientes tratados con ublituximab en uno o más puntos temporales durante el periodo de tratamiento de 96 semanas en los ensayos de eficacia y seguridad clínicas. La presencia de ADAs fue, por lo general, transitoria (en la semana 96, el 18,5 % de los pacientes presentaba ADAs). Se detectó actividad neutralizante en el 6,4 % de los pacientes tratados con ublituximab. Sin embargo, la presencia de ADAs o de anticuerpos neutralizantes no tuvo un efecto observable en la seguridad o la eficacia del ublituximab (26,27).

En los ensayos de EMR para ublituximab se observó una disminución transitoria del número de linfocitos en el 91 % de los pacientes tratados con ublituximab en la semana 1. La mayoría de estos casos se resolvieron para la semana 2, momento en el cual solo el 7,8 % de los pacientes presentaba una disminución del número de linfocitos. Todas las disminuciones del número de linfocitos fueron de grado 1 y 2 (27). Además, también se observó una disminución del número de neutrófilos por debajo del límite inferior normal en el 15 % de los pacientes tratados con ublituximab en comparación con el 22 % de los pacientes tratados con teriflunomida. La mayoría de las disminuciones del número de neutrófilos fueron transitorias y de grado 1 y 2. Sin embargo, el 1 % de los pacientes del grupo ublituximab tuvo neutropenia de grado 4 frente al 0 % de los pacientes del grupo teriflunomida. Dentro de ese 1%, un paciente precisó ser tratado con factor estimulador de las colonias de granulocitos (27).

Los pacientes con infección activa por el VHB (confirmada por resultados positivos en el análisis de HBsAg y de anticuerpos anti-VHB) no deben ser tratados con ublituximab, debido al riesgo observado con mAbs anti-CD20 de reactivación del VHB, que en algunos casos da lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte (27). Además, se debe realizar un cribado del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento.

Discusión

Ublituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen (19). Su eficacia se ha estudiado en una población con un grado de discapacidad leve-moderado, incluyendo tanto a pacientes naive con diagnóstico reciente (59,1% en el ensayo ULTIMATE I y 59,8% en ULTIMATE II) como a pacientes previamente tratados con TME en proporciones similares en ambos estudios. Los pacientes mayores de 55 años no participaron en el estudio, por lo que no se dispone de datos de eficacia y seguridad sobre este grupo de pacientes. No obstante, la edad media de los pacientes incluidos fue similar en los dos grupos de ambos ensayos (rango: 34,5 a 37 años). Los ensayos se realizaron frente a un comparador activo (teriflunomida 14 mg por vía oral, de administración diaria), el cual ha demostrado una eficacia relevante frente a placebo en la reducción de brotes en dos estudios pivotaes (TEMSO y TOWER) de más de 1000 pacientes cada uno (23).

La teriflunamida es una terapia inmunomoduladora modificadora de la enfermedad. Cuenta con una autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente, y actúa bloqueando la proliferación de linfocitos estimulados. El mecanismo exacto de acción de la teriflunomida no se comprende completamente, pero, se cree que reduce el número de linfocitos activados. Se trata de una terapia oral (23). Tanto el estudio TEMSO como en el estudio POWER se demostró la superioridad de teriflunomida, con una reducción del riesgo de recaída, para la dosis de 14 mg teriflunomida, de 0,17 y 0,18 recaídas/año, respectivamente (23). Esto supone una reducción del riesgo relativo del 31,5% y del 36,3%, respectivamente, similar a la publicada para IFN-β1a y acetato de glatiramer frente a placebo (11,15,23). Con respecto a la discapacidad, el tratamiento con teriflunomida 14 mg demostró una reducción en la progresión de la discapacidad a las 12 semanas, con una tendencia similar a las 24 semanas, aunque sin alcanzarse la significación estadística (23).

Ublituximab ha demostrado ser superior a teriflunomida en su capacidad para reducir la TAB en pacientes con EMR en los dos ensayos pivotaes reduciendo significativamente la TAB en un 59,4% (HR: 0,406 [IC95%: 0,268, 0,615]; $p < 0,0001$) en el estudio ULTIMATE I y en un 49,1% (HR: 0,509 [IC del 95%: 0,330, 0,784]; $p = 0,0022$) en el estudio ULTIMATE II (26). Los resultados de eficacia primaria de la TAB fueron coherentes en los dos ensayos y los análisis de sensibilidad proporcionaron resultados consistentes. La gravedad y la recuperación de las recaídas fueron confirmadas por el IRAP en ambos ensayos. La mayoría de las recaídas observadas fueron leves o moderadas y entre los sujetos que tuvieron una recaída, la recuperación parcial fue en cierta medida mayor en el grupo de ublituximab (33% frente a 26%) (26).

El error de tipo I se controló en ambos estudios mediante un procedimiento de control jerárquico. Una vez que el criterio de valoración primario fue estadísticamente significativo al $\alpha = 0,05$, se probaron los criterios de valoración secundarios en un orden preespecificado. Este procedimiento se consideró aceptable.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ublituximab y teriflunomida para el criterio de valoración secundario de eficacia del número total de lesiones T1 que realzan con Gd por RMN en la semana 96 y el criterio de valoración secundario de eficacia del número total de lesiones hiperintensas T2 nuevas o que aumentan de tamaño por RMN en la semana 96 (26). La proporción de sujetos con empeoramiento de la discapacidad confirmado durante al menos 12 semanas fue ligeramente inferior en el grupo tratado con ublituximab en comparación con teriflunomida, pero no alcanzó el nivel de significación estadística. Sin embargo, se debe resaltar la baja incidencia de la progresión de la discapacidad confirmada (alrededor del 5%) en ambos brazos del estudio (26). Debido a estos resultados, los resultados del resto de variables secundarias deben tratarse únicamente como exploratorios. No obstante, en general, los criterios de valoración secundarios y terciarios respaldaron los resultados del análisis realizado para el criterio de valoración primario.

Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas en ambos grupos de tratamiento y en ambos ensayos (ULTIMATE I y ULTIMATE II), a excepción de la raza, ya que el 98% eran sujetos de raza blanca y en segundo lugar el sexo, ya que el 63% de los sujetos eran mujeres (mayor incidencia en mujeres que en hombres) Dentro de los dos grupos de cada ensayo las características estaban bien equilibrados en cuanto a edad, sexo y raza (26).

En cuanto a la proporción de pacientes naive, ésta estaba muy equilibrada en el estudio ULTIMATE I (59,1 frente a 59,8%), pero, la proporción de pacientes que recibieron TME de forma previa fue ligeramente mayor en el grupo de teriflunomida en el estudio ULTIMATE II (57,0% frente a 50,7%) (26). Sin embargo, el análisis de la TAB muestra que el efecto de ublituximab fue similar en ambos estudios (0,076 vs. 0,091) y, por lo tanto, la EMA aceptó que las diferencias en la proporción de pacientes sin tratamiento no se tradujeron en diferencias en el tamaño del efecto en su evaluación del ublituximab (26).

En los estudios pivotaes con ublituximab el número de pacientes con EMSP con recaídas superpuestas fue muy limitado. Sin embargo, en el *European Public Assessment Report* (EPAR) se cita que de acuerdo con la directriz de la EMA (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2), es razonable suponer que las recaídas en la EMRR y la EMSP tienen la misma fisiopatología inflamatoria subyacente y, por lo tanto, la eficacia en las recaídas en pacientes con EMRR puede extrapolarse a la eficacia en las recaídas en la EMSP. Por lo tanto, se considera aceptable extrapolar los resultados del estudio sobre la actividad de la enfermedad a toda la población con EMR (26).

Forma parte del consenso internacional la recomendación de que la elección del tratamiento inicial debe basarse en la actividad de la enfermedad (activa, muy activa o agresiva) así como en la presencia o no de factores de mal pronóstico (epidemiológicos, clínicos, radiológicos y otros biomarcadores) para la aparición de nuevos brotes o progresión de la discapacidad (10,26). Esta recomendación dista de la anterior cuyo enfoque estaba basado en el comienzo del tratamiento con fármacos de primera línea (aquellos considerados de eficacia moderada), estando el uso de fármacos de segunda línea (alta eficacia) supeditado al fracaso o a la intolerancia de los primeros.

En la actualidad se dispone de una amplia variedad de terapias modificadoras de la enfermedad (TME), con diversos perfiles de eficacia y seguridad indicadas en el tratamiento de la EMR. La eficacia de todos estos tratamientos se ha medido en ensayos clínicos usando la TAB como variable principal. La capacidad de modificar esta tasa permite clasificar los tratamientos en moderada y alta eficacia, o en moderada, alta y alta eficacia. Sin embargo, los puntos de corte entre unas y otras no están universalmente consensuados y muchos expertos consideran que existe cierta superposición en la eficacia comparativa de unas terapias con otras. La escasez de estudios comparativos directos dificulta la precisión de estas estimaciones. Es por ello, que las actuales clasificaciones pueden variar según los estudios seleccionados por diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis en red que comparan de forma indirecta a los TMEs disponibles. En particular, los moduladores del receptor SIP, así como la cladribina, se clasifican como TME-AE en algunos estudios y como no TME-AE en otros (30,31). Los TME-AE más utilizados como terapia de inducción incluyen alemtuzumab (ciclos de tratamiento intravenoso administrados con 12 meses de intervalo) y cladribina (ciclos de tratamiento de 2 años administrados por vía oral). Otros TME como natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab y rituximab (utilizado fuera de indicación) se utilizan de forma continua a intervalos regulares de dosificación (16,18,19,32). Los fármacos como interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida se han utilizado como comparadores activos en los ensayos clínicos de las terapias hoy en día consideradas de alta o muy alta eficacia. En general, han demostrado peores resultados en pacientes con factores de mal pronóstico (clínicos, radiológicos y biológicos; entre estos últimos incluiríamos sobre todo la presencia de bandas oligoclonales IgM lipidoespecíficas y neurofilamentos de cadena ligera) (30,31). Por este motivo, no se recomienda su uso en pacientes con EM y factores de mal pronóstico (33,34). La eficacia de ublituximab no se ha comparado directamente con los fármacos considerados de alta o muy alta eficacia (cladribina, moduladores de los receptores de esfingosina 1 fosfato y mAbs, entre ellos los que también actúan sobre la diana CD20). Un metaanálisis en red, realizó una comparación de varios TME con placebo y entre sí en función de la tasa de recaída anualizada. Todos los TME disminuyeron la TAB en comparación con el placebo, y los anticuerpos monoclonales tuvieron un mayor impacto en este resultado en comparación con los TME orales (ponesimod, fingolimod, dimetilfumarato y ozanimod). Ublituximab mostró una reducción comparable de la TAB frente a otros anticuerpos monoclonales (ofatumumab, ocrelizumab, rituximab y natalizumab) y una reducción relativamente mayor en comparación con los TME orales anteriormente descritos. Para la progresión confirmada de la discapacidad (PCD), hubo más incertidumbre en los resultados. En general, los anticuerpos monoclonales tuvieron efectos numéricamente mayores sobre la PCD que los TME orales. Los cambios en la PCD a los seis meses no fueron estadísticamente diferentes para ublituximab en comparación con otros anticuerpos monoclonales (35).

En cuanto a la seguridad, los EAs más frecuentes notificados con ublituximab durante los estudios pivotaes de fase 3 fueron cefalea, nasofaringitis, pirexia, náuseas, diarrea y alopecia. La tasa global de infecciones fue del 56%, con un 5% consideradas graves. La incidencia global de EAGs en los estudios pivotaes agrupados fue comparable entre los grupos de ublituximab y teriflunomida. La incidencia de pirexia fue sustancialmente mayor en los sujetos tratados con ublituximab que con teriflunomida (13,9% frente a 4,9%). El 75% de casos de pirexia se resolvieron en 3,5 días. En consonancia con el perfil de seguridad descrito para otros mAbs anti-CD20, los principales problemas de seguridad de ublituximab son el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión e infecciones del tracto respiratorio.

Es importante destacar que la mayor incidencia de EAGs relacionados con el tratamiento ocurrió durante el periodo de exposición de 0 a <6 meses. Asimismo, no se observó un aumento en la incidencia de EAGs notificados durante ≥ 18 meses, lo cual es relevante dada la necesidad de uso a largo plazo de la terapia con ublituximab.

La formación de anticuerpos anti-fármaco ADAs es otra característica asociada con el uso de mAbs. Los mAbs totalmente humanos como ofatumumab son los menos inmunogénicos. En los ensayos ULTIMATE I y ULTIMATE II se observó que la presencia de ADAs fue, por lo general, transitoria (en la semana 96, el 18,5 % de los pacientes presentaba ADAs) y aunque se detectó actividad neutralizante en el 6,4 % de los pacientes tratados con ublituximab, se determinó que la presencia de ADAs o de anticuerpos neutralizantes no tuvo un efecto observable en la seguridad o la eficacia del

ublituximab. Sin embargo, se necesitan más datos tras el uso de ublituximab a largo plazo ya que se desconoce la posible influencia sobre la eficacia y la seguridad de ublituximab administrado en recaídas futuras en pacientes tratados previamente con ublituximab (27).

La reducción del número de linfocitos requiere su monitorización antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, valorar la suspensión del tratamiento en función del recuento, vigilar la aparición de infecciones (incluidas infecciones oportunistas) y neoplasias (27), especialmente en sujetos mayores de 55 años dado que no fueron incluidos en los estudios pivotaes y su riesgo de desarrollar una malignidad es mayor.

En ausencia de comparaciones directas, es difícil equiparar el perfil de seguridad al de otros TME considerados de alta eficacia.

Conclusión

Ublituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 aprobado para el tratamiento de adultos con formas recurrentes de EM. La primera dosis de ublituximab será de 150 mg y se administra durante 4 horas. La segunda dosis será de 450 mg y se administra dos semanas después de la primera dosis, durante una hora. Las dosis posteriores serán de 450 mg administradas 24 semanas después de la primera dosis y cada 24 semanas posteriormente. Estas perfusiones durarán una hora. El uso de ublituximab redujo significativamente el riesgo de brotes en pacientes con EMR activa en comparación con el uso de teriflunomida en los dos ensayos pivotaes ULTIMATE I y ULTIMATE II (TAB: 0,08 con ublituximab vs. 0,19 con teriflunomida (HR: 0,41; IC 95%: 0,27 a 0,62; $p < 0,001$) y TAB: 0,09 con ublituximab vs. TAB: 0,18 con teriflunomida (HR: 0,51; IC 95%: 0,33 a 0,78; $p = 0,002$, respectivamente). Por lo tanto, la magnitud de la reducción del riesgo de sufrir un brote reportada con ublituximab fue notable y se considera clínicamente relevante. Asimismo, ublituximab también ha demostrado eficacia en la reducción del número de lesiones en T1 y T2 (detectadas por RM con contraste), con respecto a teriflunomida. Sin embargo, ublituximab no redujo el riesgo de empeoramiento de la discapacidad de forma estadísticamente significativa a las 12 semanas.

Ublituximab tuvo un perfil de seguridad aceptable en los ensayos clínicos. Casi la mitad de los pacientes que recibieron ublituximab sufrieron EAs de leves a moderados relacionados con la perfusión que se volvieron menos frecuentes con las infusiones posteriores. El perfil de seguridad del fármaco incluye advertencias sobre reacciones a la infusión, infecciones predominantemente del tracto respiratorio superior (tasa global de infecciones: 56%, de las cuales un 5% consideradas graves) y riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B, entre otras precauciones.

Los resultados de un metaanálisis concluyeron que la eficacia de ublituximab, en términos de TAB, es comparable a la de otros anticuerpos monoclonales catalogados de muy alta eficacia como natalizumab, ocrelizumab y ofatumumab. No obstante, no existen comparaciones directas con otras TME diferentes a teriflunomida (fármaco considerado de eficacia moderada). Así pues, y en base, a que ublituximab ha demostrado una mejora terapéutica importante en términos de TAB y reducción del número de lesiones en T1 y T2 frente a teriflunomida, se puede concluir que constituye una nueva opción de tratamiento entre los TME considerados de alta/muy alta eficacia (entre los que se engloban cladribina, moduladores del receptor SIP, natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab y ofatumumab) para pacientes con formas recurrentes de EM.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), Esclerosis Múltiple España, el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales de los principales comparadores

	Alemtuzumab	Natalizumab	Ocrelizumab	Cladribina	Fingolimod*	Ofatumumab	Ublituximab
Presentación	Concentrado para solución de perfusión (12 mg)	Concentrado para solución para perfusión (300 mg o 150 mg)	Concentrado para solución para perfusión (300 mg).	Comprimidos (10 mg) para administración oral.	Cápsulas duras de 0,25 mg y 0,5 mg, para administración oral.	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada (20 mg), para administración subcutánea.	Concentrado para solución para perfusión (150mg)
Posología	Primer ciclo: 12 mg/día durante 5 días consecutivos. Segundo ciclo: 12 mg/día durante 3 días consecutivos administrados 12 meses después del primer ciclo. Tercer o cuarto ciclo: 12 mg/día durante 3 días consecutivos administrados al menos 12 meses después del ciclo anterior.	300 mg por perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.	Dosis inicial de 600 mg administrada en 2 perfusiones IV separadas por 2 semanas. Dosis posteriores: dosis únicas de 600 mg en perfusión IV cada 6 meses.	Cursos de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal. No es necesario tratamiento ulterior en los años 3 y 4. No se ha estudiado el reinicio de la terapia después del año 4.	En adultos, la dosis recomendada es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día. En pacientes pediátricos la dosis recomendada depende del peso corporal (cápsulas diarias de 0,25 mg para pacientes con peso ≤40 kg y cápsulas diarias de 0,5 mg para pacientes con peso >40 kg.	La dosis recomendada es de 20 mg administrada mediante inyección subcutánea con: -Dosis iniciales en las semanas 0, 1 y 2, seguido de -dosis mensuales posteriores, comenzando en la semana 4.	Primera y segunda dosis: Perfusión intravenosa de 150 mg (primera perfusión), seguida de una perfusión intravenosa de 450 mg (segunda perfusión) 2 semanas después. Dosis posteriores: perfusión intravenosa única de 450 mg cada 24 semanas.
Indicación aprobada en ET o no	Como único tratamiento modificador de la enfermedad en adultos con EMRR muy activa a pesar de haber recibido un ciclo completo y adecuado con al menos 1 FME o con EMRR de evolución rápida.	En monoterapia para el tratamiento en adultos con EMRR muy activa a pesar de haber recibido tratamiento completo y adecuado con al menos 1 FME o EMRR grave de evolución rápida.	-Tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. -Tratamiento de adultos con EMPP temprana y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen.	Tratamiento de pacientes adultos con EMR muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con EMRR muy activa a pesar de haber recibido tratamiento completo y adecuado con al menos 1 FME o con EMRR grave de evolución rápida.	Tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.	Tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen

Efectos adversos	Las EA más importantes son autoinmunidad (Púrpura Trombocitopénica Inmune —PTI—, trastornos de tiroides, nefropatías, citopenias), reacciones asociadas a la perfusión e infecciones.	Los EA más frecuentemente asociados a la administración de natalizumab fueron cefalea, nasofaringitis, fatiga, infección del tracto urinario, náuseas, artralgia y mareo.	Las RA más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) e infecciones.	Los EAs de mayor relevancia clínica notificadas en los pacientes con EM fueron linfopenia y herpes zóster.	Los EAs más comunes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) fueron gripe, sinusitis, cefalea, tos, diarrea, dolor de espalda y elevación de enzimas hepáticas.	Los EAs más importantes y frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones sistémicas relacionadas con la inyección, reacciones en el lugar de inyección e infecciones del tracto urinario.	Los EAs más frecuentes notificados fueron: infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de las vías respiratorias y reacciones relacionadas con la infusión.
Utilización de recursos	El tratamiento solo debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de EM en un hospital con fácil acceso a cuidados intensivos. Se debe disponer de los especialistas y equipos necesarios para la gestión puntual de reacciones adversas, especialmente isquemia, infarto de miocardio, reacciones adversas cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones. Debe haber recursos disponibles para tratar los casos de síndrome de liberación de citoquinas, hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.	Tratamiento iniciado y supervisado en todo momento por médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad. Se debe monitorizar a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento por el riesgo de aparición de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).	Tratamiento iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves, como las RRP. Antes de cada perfusión se deben administrar 100 mg de metilprednisolona intravenosa (o equivalente) y un antihistamínico para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. Los médicos deben mantenerse alerta ante la aparición de síntomas y signos tempranos de LMP. Se debe llevar a cabo la detección del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.	El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la EM. El recuento de linfocitos debe ser normal antes de comenzar y de al menos 800 células/mm ³ antes de comenzar el año 2 de tratamiento. Además se debe determinar el recuento de linfocitos 2 y 6 meses después del inicio del tratamiento en cada año de tratamiento. Se deben hacer pruebas de detección de infecciones latentes antes del inicio del tratamiento en el año 1 y 2. Se debe realizar una resonancia magnética basal antes de iniciar el tratamiento para detectar signos de LMP.	El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en EM. A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis y transcurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los síntomas de bradicardia durante un periodo de 6 horas, con control de la frecuencia cardíaca y presión arterial cada hora. Antes de iniciar el tratamiento, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo. Se deben evaluar los niveles de transaminasas antes de iniciar el tratamiento y controlarse durante el mismo de forma periódica.	El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de enfermedades neurológicas. La primera inyección se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente preparado. Los médicos deben vigilar los antecedentes clínicos de LMP y la aparición de cualquier síntoma clínico o hallazgo en RM que puedan ser indicativos de LMP. Antes de iniciar el tratamiento, se debe llevar a cabo la detección de VHB en todos los pacientes.	Tratamiento iniciado y supervisado en todo momento por médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad. Se debe monitorizar a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento por el riesgo de aparición de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).



Conveniencia	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. -Infección por VIH. -Infección activa grave. -Hipertensión no controlada. -Antecedentes de disección arterial cervicocefálica. -Antecedentes de ictus. -Antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio. -Coagulopatía conocida o tratamiento antiagregante o anticoagulante. -Enfermedades autoinmunes concomitantes. 	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. -LMP. -Riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos pacientes inmunodeprimidos. -Combinación con otros FME. -Neoplasias malignas activas conocidas, excepto carcinoma basocelular de la piel. 	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Infección activa. -Estado inmunocomprometido grave. -Neoplasias malignas activas. 	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. -Infección por VIH. -Infección crónica activa. -Pacientes inmunocomprometidos (incluidos los que reciben tratamiento inmunosupresor o mielosupresor). -Neoplasia maligna activa. -Insuficiencia renal moderada o grave. -Embarazo y lactancia. 	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Síndrome de inmunodeficiencia conocida. -Riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos o que reciben tratamiento inmunosupresor. -Infecciones activas graves o crónicas. -Procesos cancerígenos activos. -Insuficiencia hepática grave. -Pacientes que en los 6 meses hayan sufrido infarto de miocardio, angina inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada o clase III/IV. -Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia o III. -Bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome del seno enfermo, si no llevan marcapasos. -Intervalo QTc basal ≥ 500 mseg. -Embarazo y mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. -Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. 	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. -Estado inmunocomprometido grave. -Infección activa grave. -Proceso cancerígeno activo. 	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. -Estado inmunocomprometido grave. -Infección activa grave. -Proceso cancerígeno activo
--------------	--	--	---	---	---	--	--

* Se muestran las características de fingolimod en representación de los moduladores S1P.



Referencias

1. Ffrench-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994; 343:271-275.
2. Olek MJ. Multiple Sclerosis. *Ann Intern Med*. 2021; 174:ITC81-ITC96.
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019; 26:27-40.
4. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS, 3rd Edition. Part 1: Mapping multiple sclerosis around the world, key epidemiology findings. 2020 sep [Internet]. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
5. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83:1022-1024.
6. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*. 2019; 69:32-38.
7. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012; 18:372-376.
8. De Sèze, J. et al. (2023). The Place of Immune Reconstitution Therapy in the Management of Relapsing Multiple Sclerosis in France: An Expert Consensus. *Neurology and therapy*, 12(2), 351-369.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46:907-11.
10. Meca-Lallana JE, Martínez Yélamos S, Eichau S, Llanaza MÁ, Martín Martínez J, Peña Martínez J, Meca Lallana V, Alonso Torres AM, Moral Torres E, Río J, Calles C, Ares Luque A, Ramió-Torrentà L, Marzo Sola ME, Prieto JM, Martínez Ginés ML, Arroyo R, Otano Martínez MÁ, Brieva Ruiz L, Gómez Gutiérrez M, Rodríguez-Antigüedad Zarranz A, Sánchez-Seco VG, Costa-Frossard L, Hernández Pérez MÁ, Landete Pascual L, González Platas M, Oreja-Guevara C. Consensus statement of the Spanish Society of Neurology on the treatment of multiple sclerosis and holistic patient management in 2023. *Neurología (Engl Ed)*. 2024 Mar;39(2):196-208. doi: 10.1016/j.nrleng.2024.01.003. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38237804.
11. Ficha técnica de Avonex®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/97033005/FT_97033005.pdf
12. Ficha técnica de Rebif®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063009/FT_98063009.html
13. Ficha técnica de Betaferon®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/95003005/FT_95003005.pdf
14. Ficha técnica de Plegridy®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT_114934003.pdf
15. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT_79515.html
16. Ficha técnica Tysabri®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06346001/FT_06346001.html
17. Ficha técnica de Lemtrada®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html
18. Ficha técnica de Ocrevus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html
19. Ficha técnica de Kesimpta®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_es.pdf
20. Ficha técnica de Gilenya®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html
21. Ficha técnica de Mayzent®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf
22. Ficha técnica de Ponvory®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf
23. Ficha técnica de Aubagio®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html
24. Ficha técnica de Tecfidera®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT_113837002.pdf
25. Ficha técnica de Mavenclad®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171212001/FT_1171212001.html



26. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96–120. doi: 10.1177/1352458517751049.
27. Ficha técnica de Briumvi®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231730001/FT_1231730001.html
28. European Public Assessment Briumvi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report_en.pdf
29. Rae-Grant A,Day GS, Ann Marrie R, et al. Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:789–800. doi: 10.1212/WNL.0000000000005345.
30. Harding K, Williams O, Willis M, Hrstelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76:536–41.
31. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsingremitting multiple sclerosis: the DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials*. 2020;95:106009.
32. Freeman, Léorah & Longbrake, Erin & Coyle, Patricia & Hendin, Barry & Vollmer, Timothy. (2022). High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 36. 10.1007/s40263-022-00965-7.
33. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani MP, Thalheim C, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5–S48. 32.
34. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287–300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8.cademia
35. McKenna A, Lin GA, Whittington MD, Nikitin D, Herron-Smith S, Campbell JD, Agboola F, Pearson SD. Oral and monoclonal antibody treatments for relapsing forms of multiple sclerosis: Effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023 Jul;29(7):857–861. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.7.857. PMID: 37404068; PMCID: PMC10387920.