



touchSATELLITE SYMPOSIUM

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica: integración de nuevas estrategias de tratamiento

 touch
OPHTHALMOLOGY®

touchSATELLITE SYMPOSIUM en MSVirtual2020

13 de septiembre de 2020, 8:00—9:00 horas EDT

Exención de responsabilidad

Los académicos podrían debatir acerca de productos no aprobados o sobre el uso de productos no aprobados; esto podría reflejar el estado de aprobación en una o más jurisdicciones.

touchIME ha notificado a los académicos exponentes que deben divulgar todas las referencias de esta índole que se hagan sobre usos no aprobados o no clasificados.

El hecho de que se mencionen estos productos o usos durante las actividades de touchIME no significa que touchIME avale, implícita ni explícitamente, ningún producto ni uso no aprobados.

touchIME no asumirá ninguna responsabilidad por errores u omisiones.



Ponentes expertos



Prof. Kazuo Fujihara

Departamento de Terapéutica de la Esclerosis Múltiple, Facultad de Medicina de la Universidad Médica de Fukushima, Fukushima (Japón)



Prof. Jackie Palace

Departamento Nuffield de Neurociencias Clínicas, Universidad de Oxford, Oxford (Reino Unido)



Prof. Sean Pittock

Centro de Esclerosis Múltiple y Neurología Autoinmune, y Laboratorio de Investigación de Neuroinmunología, Clínica Mayo, Rochester (MN, EE. UU.)



Declaración de intereses

Prof. Kazuo Fujihara

Consejos consultivos o de asesoramiento: Alexion Pharmaceuticals, Asahi Kasei, Biogen, Chugai Pharmaceutical Co., Novartis, Mitsubishi Tanabe, Takeda, Teijin Limited y Viela Bio

Prof. Jackie Palace

Subvenciones o apoyo a la investigación: Merck Serono, Myware y Sparks (Great Ormond Street Hospital's Charity); *Consejos consultivos o de asesoramiento:* Amplo, Alexion Pharmaceuticals, Argenx, Blueprint Medicines, Merck, Mitsubishi, Roche, Viela Bio, Vitaccess y UCB

Prof. Sean Pittock

Subvenciones, cuotas personales y otros: Alexion Pharmaceuticals, Astellas, Autoimmune Encephalitis Alliance, Grifols, MedImmune, UCB
Patentes emitidas: Patente n.º 8.889.102 (Solicitud n.º 12-678350, Anticuerpos de neuromielitis óptica como marcador para la neoplasia); Patente n.º 9.891.219B2 (Solicitud n.º 12-573942, Métodos para el tratamiento de la neuromielitis óptica [NMO] mediante la administración de eculizumab a individuos positivos en el autoanticuerpo acuaporina-4 (AQP4)-IgG)

Programa

Hora	Presentación	Ponente
8:00	Introducción y bienvenida	Prof. Jackie Palace
8:05	¿Reduce la detección temprana la carga del TENMO?	Prof. Kazuo Fujihara
8:15	¿Cómo funcionan las nuevas terapias para reducir la recaída?	Prof. Sean Pittock
8:30	En la clínica del TENMO: ¿Cómo podemos trasladar los datos recientes a la atención de los pacientes? Discusión de casos	Ponente: Prof. Jackie Palace Comentaristas: Profs. Sean Pittock y Kazuo Fujihara
8:45	Preguntas y respuestas en vivo	Todos los ponentes
8:55	Resumen y despedida	Prof. Jackie Palace



Objetivos de aprendizaje

Resumen de las estrategias para el diagnóstico temprano y preciso del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)

Descripción de cómo las nuevas opciones de tratamiento se centran en la fisiopatología del TENMO para prevenir la recaída

Evaluación de los resultados recientes de la fase III de las nuevas terapias y cómo pueden afectar a las decisiones de tratamiento del TENMO



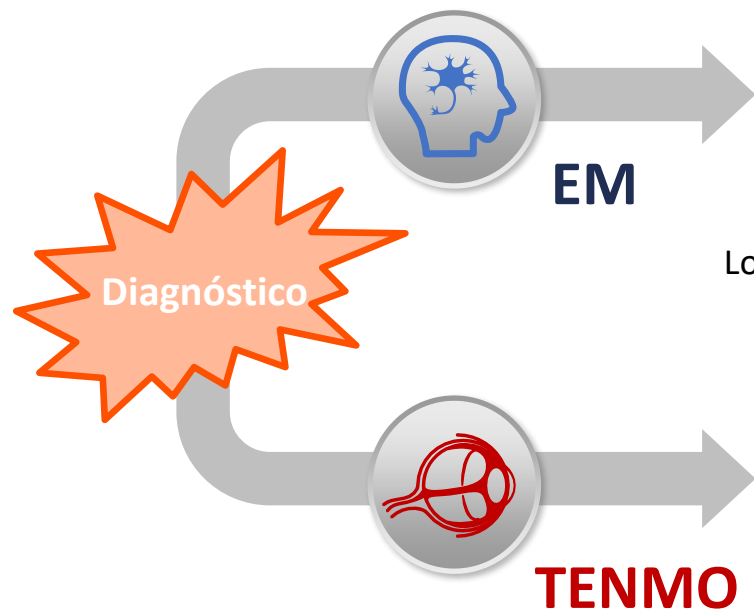
¿Reduce la detección temprana la carga del TENMO?

Prof. Kazuo Fujihara

Departamento de Terapéutica de la Esclerosis Múltiple,
Facultad de Medicina de la Universidad Médica de Fukushima,
Fukushima (Japón)



Plan de tratamiento para EM versus TENMO



Tratamientos que modifican la enfermedad, incluidos:^{1,2}

- Interferon- β , acetato de glatiramer, teriflunomida, cladribina, dimetilfumarato, **fingolimod**, **natalizumab**, **alemtuzumab**, ocrelizumab, etc.

Los medicamentos destacados en **rojo** pueden empeorar el TENMO

Tratamiento agudo y preventivo, incluyendo:³

- Dosis altas de esteroides, intercambio de plasma
- Azatioprina, micofenolato mofetilo, rituximab, metotrexato

Medicamentos nuevos

- **Eculizumab**
- **Inebilizumab**
- **Satralizumab**

EM, esclerosis múltiple; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

1. Montalban X, et al. *Mult Scler*. 2018;24:96–120. 2. AAN Practice Guideline Recommendations. Disponible en www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898 (consultado en julio de 2020).

3. Kessler RA, et al. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:2.

Diagnóstico del TENMO



Características clínicas principales

- Neuritis óptica
- Mielitis aguda
- Síndrome del área postrema
- Síndrome agudo del tronco encefálico
- Narcolepsia / síndrome clínico diencefálico agudo
- Síndrome cerebral sintomático

+



Prueba de acuaporina 4 (AQP4)-IgG en células aisladas

-



TENMO con AQP4-IgG

- Una característica principal
- Prueba AQP4-IgG positiva

TENMO sin AQP4-IgG/AQP4-IgG de estado desconocido

- ≥ 2 características principales diferentes y separadas
- Neuritis óptica, mielitis aguda con MTLE o SAP
- Prueba AQP4-IgG negativa o no disponible
- Requisitos adicionales para la RM: MTLE >3 SV, etc.

Diferenciación del TENMO frente a la EM

La gravedad de los síntomas y los antecedentes de la enfermedad pueden ayudar a diferenciar el TENMO de la EM



- El diagnóstico correcto es importante para la elección terapéutica, así como para reducir el fracaso terapéutico y la incapacidad a largo plazo.

Exención de responsabilidad

Los académicos podrían debatir acerca de productos no aprobados o sobre el uso de productos no aprobados; esto podría reflejar el estado de aprobación en una o más jurisdicciones.

touchIME ha notificado a los académicos exponentes que deben divulgar todas las referencias de esta índole que se hagan sobre usos no aprobados o no clasificados.

El hecho de que se mencionen estos productos o usos durante las actividades de touchIME no significa que touchIME avale, implícita ni explícitamente, ningún producto ni uso no aprobados.

touchIME no asumirá ninguna responsabilidad por errores u omisiones.

Signos de alerta: hallazgos atípicos en TENMO



Datos clínicos / de laboratorio

- Evolución clínica general progresiva
- <4 horas o >4 semanas hasta el punto mínimo del ataque
- Mielitis transversa parcial
- Bandas oligoclonales en LCR



Comorbilidades

- Sospecha de sarcoidosis
- Cáncer



Características de la imagen

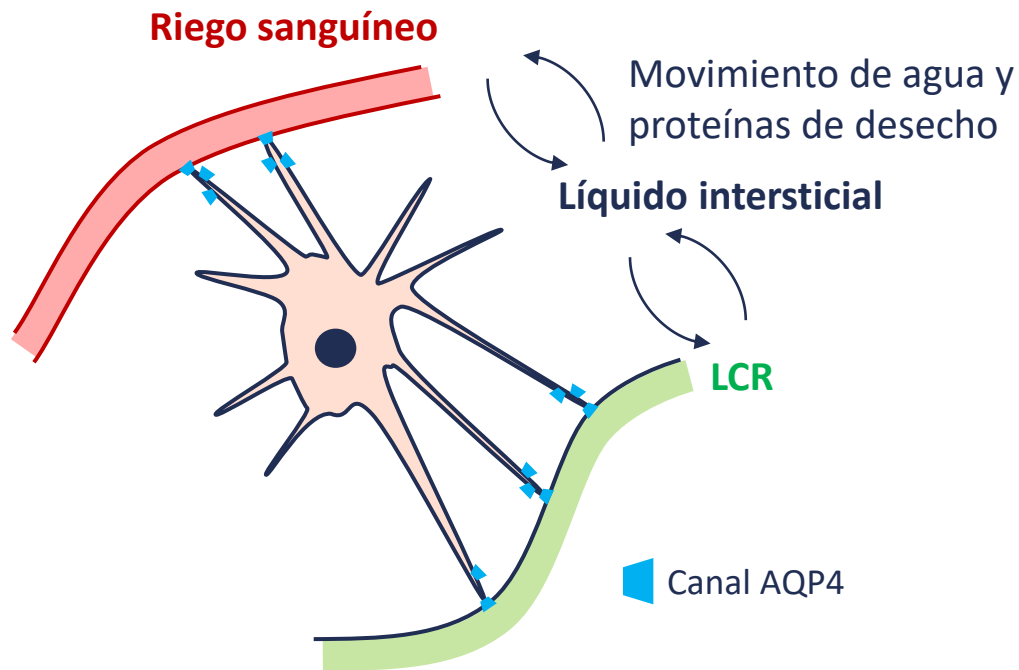
Lesiones cerebrales

- Perpendicular a la superficie ventricular lateral
- Adyacente al ventrículo lateral en el lóbulo temporal inferior
- Yuxtacortical con fibras subcorticales en U
- Lesiones corticales
- Aumento del gadolinio constante

Lesiones de la médula espinal

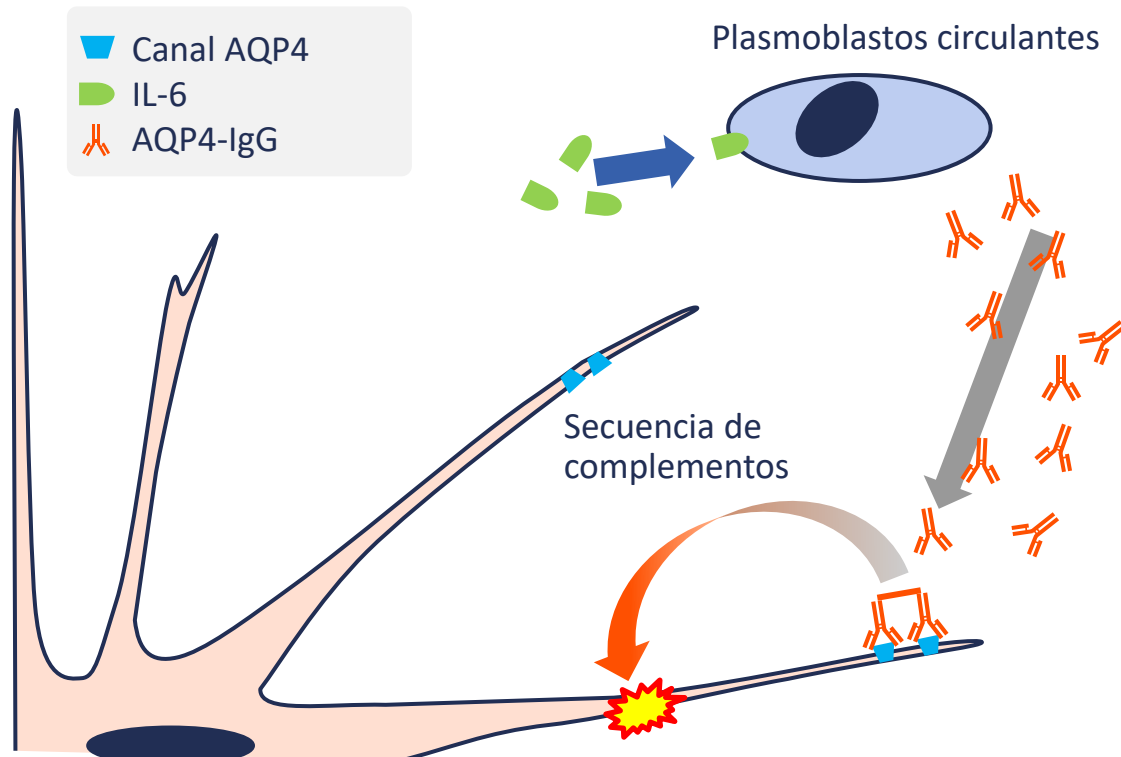
- <3 segmentos vertebrales completos
- Predominantemente en la médula espinal periférica
- Cambio de señal indistinto en las secuencias T2

AQP4 en el cerebro adulto sano^{1,2}



- **AQP4 es un canal de agua en los pies terminales de los astrocitos**
- **Mantiene la homeostasis del agua**
- **Ayuda a mediar en la eliminación de proteínas de desecho**
- **Antígeno objetivo en el TENMO**

Patogenia de TENMO con AQP4-IgG positivo^{1,2}



- La IL-6 admite plasmoblastos para promover la liberación de AQP4-IgG
- El AQP4-IgG se une al AQP4 y activa la secuencia de complementos
- Daño lítico a los astrocitos e inflamación asociada

Otros candidatos a biomarcadores en TENMO



Citocinas relacionadas con el Th17¹

- Los niveles de linfocitos Th17 aumentaron en TENMO
- Valores de IL-6 e IL-17 más altos en TENMO que en EM
- Los linfocitos Th17 y las citocinas pueden ser objetivos terapéuticos



CXCL1, CXCL5 y CXCL7 en LCR³

- Las quimiocinas relacionadas con los neutrófilos se elevan en TENMO pero no en EM
- No se correlaciona con la gravedad clínica
- Potencial de uso diagnóstico



PAFG y NfL²

- Aumento en TENMO
- Niveles de LCR correlacionados con la concentración sérica
- Es probable que sean biomarcadores de la actividad de la enfermedad
- Suero PAFG: NfL más alto en TENMO que en EM



Micro-ARN exosomal⁴

- Hsa-miR-122-3p y hsa-miR-200a-5p correlacionados con la gravedad de la enfermedad en TENMO
- Potencial como biomarcadores para el TENMO recurrente

Subgrupos fenotípicos de AQP4-IgG-negativo en TENMO



Análisis de los componentes principales de 36 parámetros clínico radiológicos de 41 pacientes, validados en 45 pacientes

3 subgrupos fenotípicos

Subgrupo de posible EM

- Dedos de Dawson
- Lesión que toca el cuerpo del ventrículo lateral
- ≥ 4 lesiones cerebrales
- Lesión temporal inferior
- Bandas oligoclonales en LCR diferentes
- El mioinositol y el formiato son significativamente más altos que el subgrupo de posible TENMO

Subgrupo de posible TENMO

- Cumple los criterios de TENMO 2015
- Afectación predominante de la médula espiral central
- Neuritis óptica y mielitis transversal simultáneas
- Lesión cerebral tumefacta
- EDSS ≥ 6 durante el ataque

Subgrupo de pocas lesiones cerebrales

- ≤ 3 lesiones cerebrales

Impacto en los resultados y en la calidad de vida de los pacientes

Evaluación de
CdV en 193
pacientes
con TENMO



La mayoría de los pacientes recibieron un diagnóstico inicial diferente al TENMO



Fuerte impacto negativo en la salud física

- Dolor
- Disfunción de vejiga / intestino



Bienestar emocional relativamente intacto

Los mayores factores negativos fueron

- Incapacidad para trabajar
- Reducción de la calidad de vida y la función sexual
- Aumento del dolor

Insatisfacción con:

- Las opciones de tratamiento
- La carga económica



El diagnóstico y la detección tempranos de los biomarcadores de actividad del TENMO debería permitir una selección de tratamiento más rápida y precisa



¿Cómo funcionan las nuevas terapias para reducir la recaída?

Prof. Sean Pittock

Centro de Esclerosis Múltiple y Neurología Autoinmune,
y Laboratorio de Investigación de Neuroinmunología,
Clínica Mayo, Rochester (MN, EE. UU.)



Objetivos del tratamiento en el TENMO^{1,2}



Los ataques de TENMO requieren una terapia inmunodepresora agresiva



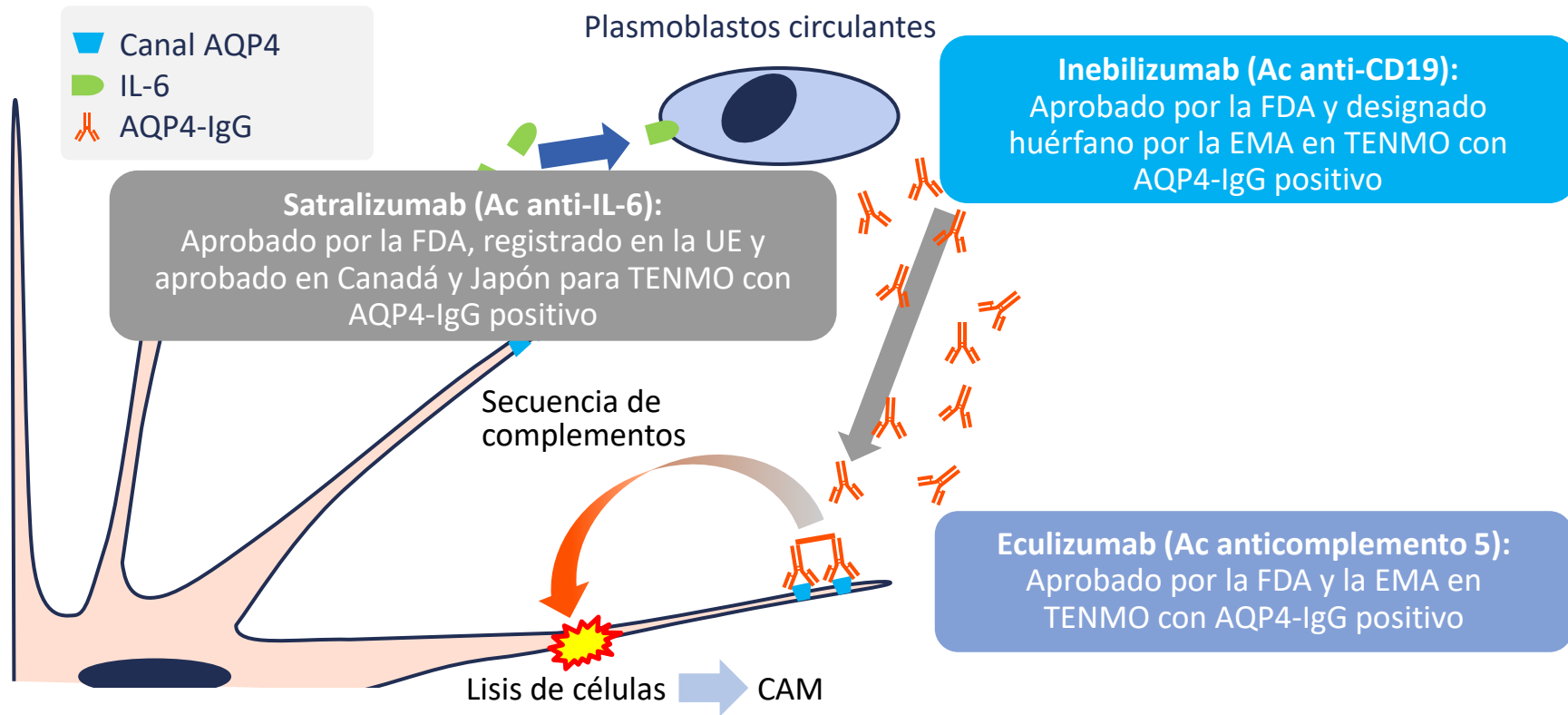
La prevención de los ataques y recaídas de TENMO es crucial para limitar la acumulación de daños, PERO la concentración de recaídas y los ataques intermitentes son difíciles de predecir



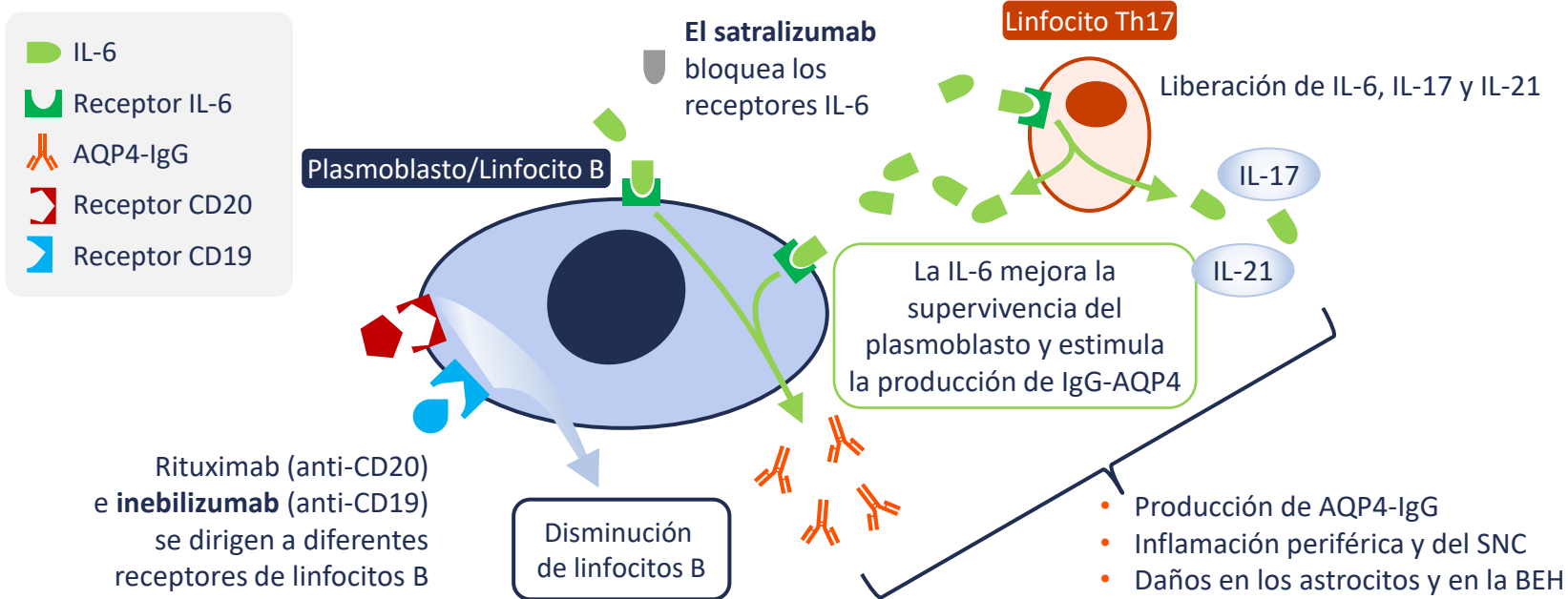
El enfoque tradicional del tratamiento se basaba en:

- Inmunodepresión: esteroides, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo
- Terapia dirigida a los linfocitos B con rituximab

Los nuevos fármacos se dirigen a la patofisiología del TENMO



IL-6, plasmoblastos y patología TENMO¹⁻³



- Los niveles altos de IL-6 están asociados con la recaída del TENMO y la gravedad de la discapacidad neurológica¹

AQP4, acuaporina-4; BEH, barrera hematoencefálica; CD19/20, cúmulo de diferenciación 19/20; IgG, inmunoglobulina G; IL, interleucina; SNC, sistema nervioso central; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; Th, linfocito T cooperador.

1. Barros PO, et al. *Clin Exp Immunol.* 2015;183:480-9. 2. Chihara N et al, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:3701-6. 3. Uzawa A, et al. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2013;4:167-72.

Medicamentos nuevos: ensayos clínicos

Eculizumab: estudio PREVENT (NCT01892345)¹



- N=143 adultos con TENMO AQP4-IgG+
- ≥2 ataques/últimos 12 me, o ≥3 ataques/últimos 24 me con ≥1/últimos 12 me
 - EDSS ≤7

Eculizumab (n=96)
900 mg IV Q1W x4,
a continuación 1200 mg IV Q2W

Placebo (n=47)

Terapias inmunodepresoras de dosis estables permitidas *excepto* rituximab y mitoxantrona durante los últimos 3 meses antes del estudio

Inebilizumab: N-MOmentum (NCT02200770)²



- N=230 adultos con TENMO AQP4-IgG±
- ≥1 /últimos 12 me, o ≥2 ataques/últimos 24 me con necesidad de tratamiento de rescate
 - EDSS ≤8

Inebilizumab (n=174)
300 mg IV Q2W

Placebo (n=56)

Inebilizumab en la fase de extensión o en la recaída

Apoyo profiláctico con corticoesteroides durante los días 1-21, pero ningún otro tratamiento inmunodepresor durante la fase de aleatorización

Satralizumab: SAkuraSky (NCT02028884)³ y SAkuraStar (NCT02073279)⁴



- N=83 adultos con TENMO AQP4-IgG±³
- ≥1 ataques/últimos 12 me y ≥2 ataques/últimos 24 me
 - EDSS ≤6,5

Satralizumab (n=41) + inmunodepresión estable
120 mg SC W0, 2, 4 y luego Q4W

Placebo (n=42) + inmunodepresión estable



- N=95 adultos con TENMO AQP4-IgG±⁴
- ≥1 ataque/últimos 12 me
 - EDSS ≤6,5

Satralizumab (n=63)
120 mg SC W0, 2, 4 y luego Q4W

Placebo (n=32)

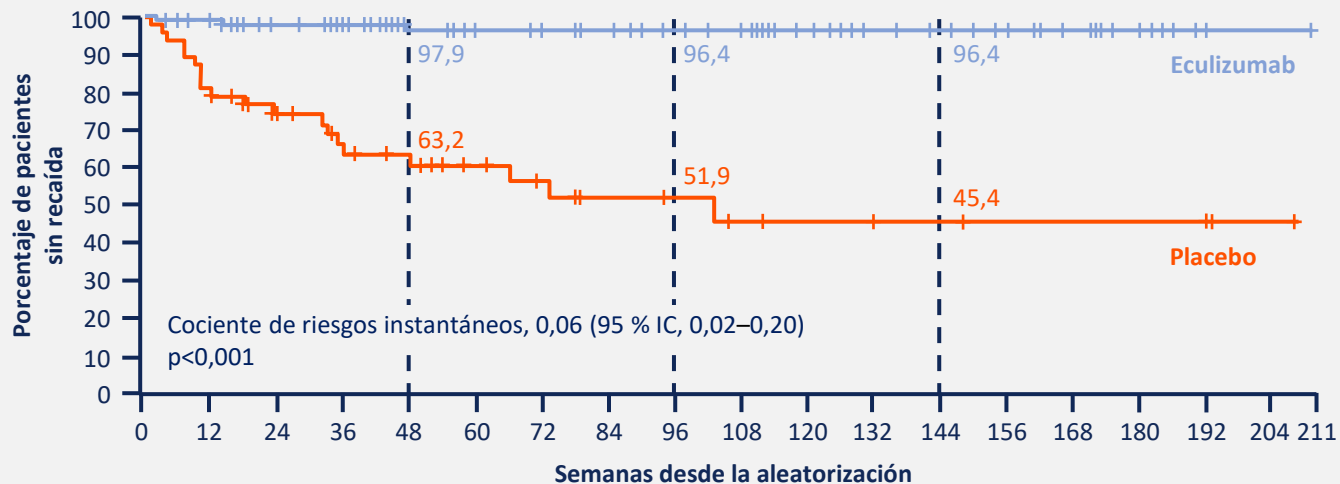
Satralizumab en la fase de extensión o en la recaída

AQP4, acuaporina-4; AQP4±, pacientes seronegativos en AQP4 permitidos si cumplen los criterios de Wingerchuk de 2006 para la neuromielitis óptica; EDSS, escala ampliada del estado de discapacidad; IV, intravenoso; me, meses; SC, subcutáneo; Q2/4W, cada 2/4 semanas; W, semana.

1. Pittock SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:614–25. 2. Cree BAC, et al. *Lancet.* 2019;394:1352–63. 3. Yamamura T, et al. *New Engl J Med.* 2019;381:2114–24. 4. Traboulsee A. ECTRIMS Online Library. 2019; 278963:P603.

Eculizumab: efecto sobre la recaída

Estudio PREVENT

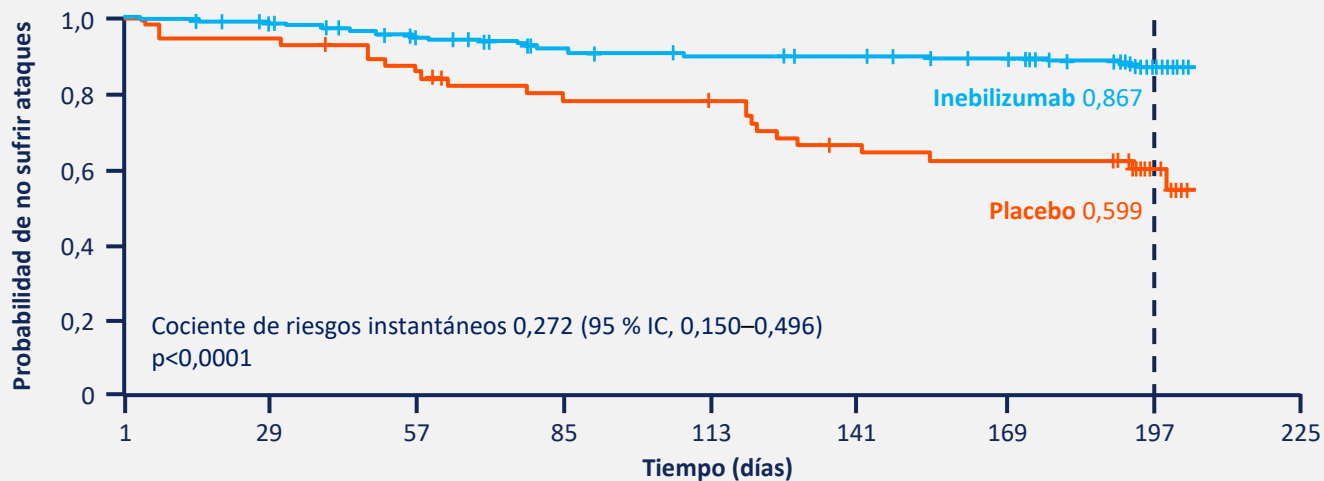


94 % de
reducción del
riesgo de
ataque en
pacientes
AQP4+
(p<0,001)

- En 21 pacientes que recibieron eculizumab sin inmunodepresión concomitante no hubo recaídas a las 144 semanas, frente a 7 de 13 pacientes que recibieron solo placebo

Inebilizumab: efecto sobre la recaída

Estudio N-MOmentum

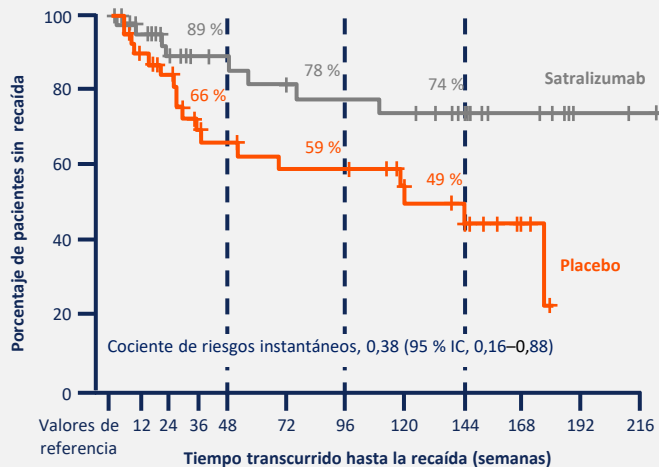


**77 % de
reducción del
riesgo de
ataque en
pacientes
AQP4+
($p < 0,0001$)**

- Disminución significativa de los linfocitos B en los linfocitos B CD20 circulantes después del día 8 en todos los puntos temporales con inebilizumab frente a placebo ($p < 0,0001$)

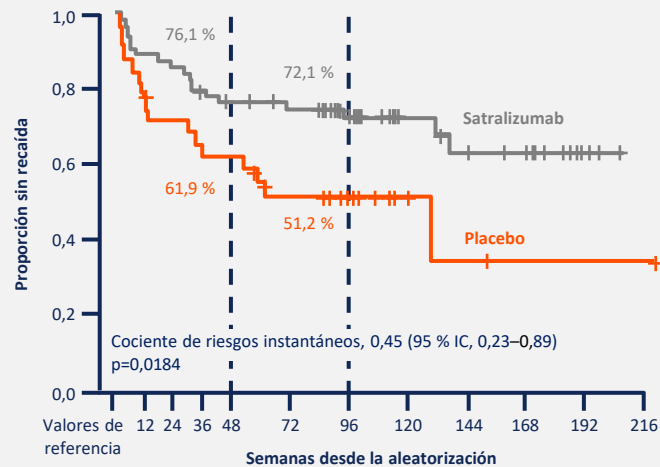
Satralizumab: efecto sobre la recaída

Estudio SAKuraSky¹



- No hay diferencia significativa frente al placebo en la población AQP4 IgG-negativo (n=14)

Estudio SAKuraStar²



- 55 % de reducción de recaída frente al placebo

Análisis global³

75 % de
reducción
del riesgo
de ataque
en pacientes
AQP4+

Medicamentos nuevos: seguridad

Eculizumab: Estudio PREVENT¹

AA más habituales	Eculizumab (n=96), n (%)	Placebo (n=47), n (%)
Infección del tracto respiratorio superior	28 (29)	6 (13)
Dolor de cabeza	22 (23)	11 (23)
Nasofaringitis	20 (21)	9 (19)
Náuseas	16 (17)	12 (26)
Infección del tracto urinario	13 (14)	10 (21)
Dolor en las extremidades	11 (11)	10 (21)

- AAG: 26 % (eculizumab) frente a 28 % (placebo)
- 1 muerte relacionada (eculizumab) debido a infección respiratoria
- 2 interrupciones por los AA (ambos placebo)
- Sin casos de infección meningocócica

Inebilizumab: Estudio N-MOmentum²

AA más habituales	Inebilizumab (n=174), n (%)	Placebo (n=56), n (%)
Infección del tracto urinario	20 (11)	5 (9)
Artralgia	17 (10)	2 (4)
IRR	16 (9)	6 (11)
Dolor de espalda	13 (7)	2 (4)
Dolor de cabeza	13 (7)	4 (7)
Nasofaringitis	13 (7)	6 (11)

- AAG: 5 % (inebilizumab) frente a 9 % (placebo)
- Ninguna muerte durante el período controlado aleatorizado; 2 muertes durante la fase de extensión (1 potencialmente relacionada con el tratamiento)
- 2 interrupciones por los AA (inebilizumab)

Satralizumab: Estudio SAKuraSky³

AA más habituales	Satralizumab (n=41), n (%)	Placebo (n=42), n (%)
Nasofaringitis	10 (24)	7 (17)
Infección del tracto respiratorio superior	10 (24)	6 (14)
Dolor de cabeza	10 (24)	4 (10)
Infección del tracto urinario	7 (17)	7 (17)
Estreñimiento	2 (5)	7 (17)

- AAG: 17 % (satralizumab) frente a 21 % (placebo)
- Sin muertes ni reacciones anafilácticas
- 8 interrupciones por los AA (3 satralizumab y 5 placebo)
- Las IRR son más frecuentes con satralizumab que en el grupo de placebo (12 % frente a 5 %)

AA, acontecimiento adverso; AAG, acontecimiento adverso grave; IRR, reacción relacionada con la infusión.

1. Pittcock SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:614–25. 2. Cree BAC, et al. *Lancet.* 2019;94:1352–63. 3. Yamamura T, et al. *New Engl J Med.* 2019;381:2114–24.

Resumen



La disponibilidad de biomarcadores para el diagnóstico y el seguimiento del estado de la enfermedad permite comprender mejor las necesidades de tratamiento




La prevención de los ataques evita la discapacidad



Los nuevos fármacos proporcionan una forma más selectiva de prevenir los ataques de TENMO que la inmunodepresión relativamente no dirigida

- Los ensayos de fase III con eculizumab, inebilizumab y satralizumab han demostrado la reducción de la probabilidad de recaídas y un buen perfil de seguridad



En la clínica del TENMO: ¿Cómo podemos trasladar los datos recientes a la atención de los pacientes?

Prof. Jackie Palace

Departamento Nuffield de
Neurociencias Clínicas, Universidad de Oxford,
Oxford (Reino Unido)



Caso: mujer con TENMO con AQP4-IgG positivo



- Mujer de 35 años con empleo a tiempo completo
- 2 niños en edad escolar
- Ataque inicial de mielitis transversa hace 12 meses
- Anticuerpos AQP4 en suero positivos
- Niveles bajos de TPMT

- 90 % de recuperación con 5 días IV MPred
- Con prednisolona 10 mg OD de mantenimiento, sin recaídas desde el inicio
- Cree que la prednisolona le genera ansiedad y quiere interrumpir el tratamiento

Caso: mujer con TENMO con AQP4-IgG positivo

Consideraciones médicas para la gestión



Recursos terapéuticos

- Prednisolona
- Azatioprina
- Micofenolato
- MTX/ciclosporina/tacrolimus/etc.
- Rituximab
- Fármacos modificadores de la EM
- **Eculizumab**
- **Inebilizumab**
- **Satralizumab**

Caso: mujer con TENMO con AQP4-IgG positivo

Consideraciones sobre el estilo de vida del paciente para la gestión



Recursos terapéuticos

- Prednisolona
- Azatioprina
- Micofenolato
- MTX/ciclosporina/tacrolimus/etc.
- Rituximab
- Fármacos modificadores de la EM
- **Eculizumab**
- **Inebilizumab**
- **Satralizumab**

Resumen: mujer con TENMO con AQP4-IgG positivo



- Mujer de 35 años con empleo a tiempo completo
- 2 niños en edad escolar
- Niveles bajos de TPMT
- Quiere interrumpir el tratamiento con prednisolona

- ¿Qué le haría considerar el cambio a un fármaco o clase diferente?
- ¿Y si fuera AQP4-IgG-negativo?
- ¿Y si fuera AQP4-IgG-positivo?

Recursos terapéuticos

- ~~Prednisolona~~
- ~~Azatioprina~~
- Micofenolato
- MTX/ciclosporina/tacrolimus/etc.
- Rituximab
- ~~Fármacos modificadores de la EM~~
- **Eculizumab**
- **Inebilizumab**
- **Satralizumab**