



El mercado de la Esclerosis Múltiple regenera nuevos crecimientos

El mercado de Esclerosis Múltiple detiene cualquier proceso degenerativo en sus cuentas. Con crecimientos en unidos y euros, vistos por la firma IQVIA, el consumo de fármacos para esta enfermedad neurodegenerativa sigue pujante, aunque representa un menor peso respecto a los otros cuatro grandes mercados hospitalarios: Oncología, VIH, VHC y AIB.

Con el eco aún de ECTRIMS 2019, celebrado en la capital de Suecia los pasados 11 al 13 de septiembre, procede completar la información de mercado con las novedades conocidas en esta última reunión del Comité Europeo para la Investigación y el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Avances representados, principalmente, por investigaciones realizadas, o en curso, sobre nuevos biomarcadores, estrategias de remielinización y estudios con células madre, entre otros capítulos de la innovación médica.

Estas tres pistas analizadas en Estocolmo se mostraron esperanzadoras para una parte considerable de las 47.000 personas que padecen EM en el país. Una enfermedad que, por otro lado, también muestra múltiples facetas, a pesar de ignorarse su causa última y su cura.

Las “mil caras” de la EM

De patogénesis ignota, aunque exista una fundada sospecha genética y ambiental, la Esclerosis Múltiple se confirma como la enfermedad neurodegenerativa más discapacitante, a excepción de los posibles traumatismos, especialmente debidos a los accidentes de tráfico. Se trata de una enfermedad inflamatoria autoinmune y crónica causada por los ataques del sistema inmunitario a la mielina del sistema nervioso. Estos ataques afectan al cerebro y a la médula espinal, donde dicha mielina, que es la sustancia que protege las neuronas y fibras nerviosas, se deteriora, desarrolla cicatrices, o esclerosis, y se inflama. Este proceso distorsiona, o incluso bloquea, los impulsos nerviosos que viajan por las neuronas con efectos patológicos motóricos, sensoriales y de fatiga. La EM también puede implicar deterioro cognitivo, trastorno psiquiátrico o dolor, claros causantes de discapacidad. Esta diversidad de expresión patológica hace que la EM sea conocida como “la enfermedad de las mil caras”.

La prevalencia de EM en España es de 100 casos por cada 100.000 habitantes

La importancia de estos síntomas depende de la localización, la amplitud, la gravedad y la cantidad de las lesiones. Aunque no existe remedio definitivo para la EM, sí existen tratamientos para hacer más lento el progreso de la enfermedad. Los tratamientos disponibles tienen efectos secundarios destacables y no afecta por igual a los pacientes.

La EM tiene un gran impacto en la vida social y personal del paciente. Con debut entre los 20 y los 40 años de edad, aunque se dan más de 400 casos por debajo de los 20 años. Lo que se traduce en que entre el 3 y el 10% de los pacientes están en edad pediátrica al manifestarse la enfermedad. Con la particularidad de que su prevalencia en mujeres, en cualquier edad, dobla a la de los varones. La EM tiene una incidencia de 1.800 nuevos casos al año, equivalente a un diagnóstico cada cinco horas.

Pronosticar la EM

Como adelantó esta cabecera, parece fundado que un análisis de sangre permita prever la evolución de la EM. Según estudios del Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), puede rastrearse el origen de la enfermedad en las marcas químicas, epigenéticas, que regulan el material genético del sistema inmune y las relaciones entre los genes y el ambiente. De manera que cualquier cambio observado en ese material genético, detectado en sangre periférica, puede servir para identificar los momentos progresivos de la enfermedad, los posibles brotes que surjan y el incremento de discapacidad correspondiente.

Lo que implica determinar el perfil epigenético de las células del sistema inmune obtenidas en sangre periférica de pacientes con diagnóstico reciente de EM recurrente remitente en brotes. Para, a continuación, determinar biomarcadores de pronóstico y discapacidad en EM.

La investigación requiere secuenciación masiva de ADN y cuantificación proteica. Además de usar resonancia magnética para anotar el alcance de las lesiones para el ulterior desarrollo de fármacos epigenéticos contra la neurodegeneración que produce la reacción autoinmune causante de la EM y su agravamiento.

El mercado de EM creció el 8,64% en valor y el 10,89% en volumen

De Estocolmo al mundo

Como se explicó en la principal ciudad de Suecia, el fármaco Ocrevus (ocrelizumab), de Roche, evidenció efectividad en casos de recaída y frente a la esclerosis múltiple primaria progresiva. Esta evidencia se basó en el conocimiento de un nuevo biomarcador. Este consiste en el contenido de proteína ligera de neurofilamentos (NFL) que se detecta en sangre. Esta proteína aporta consistencia estructural a las fibras nerviosas del cerebro, pero su mayor presencia se asocia a daño de las células nerviosas. De forma que los pacientes con esclerosis múltiple recurrente y primaria progresiva, las dos formas más frecuentes de la enfermedad, al ser tratados con ocrelizumab mostraron unos niveles similares a los de los sujetos sanos. Con esta información, recogida en los estudios en fase III Opera I y Oratorio, resulta más fácil entender la enfermedad, además de predecir discapacidades futuras EM.

Por tanto, altas concentraciones sanguíneas de NFL (cadena ligera de neurofilamentos) detectadas en sangre o líquido cefalorraquídeo se constituyen como biomarcador de mal pronóstico en EM, además de ser candidatas a la administración de ocrelizumab.

La cita internacional aportó nuevos enfoques en remielinización. En el caso de la compañía Biogen, el objetivo es lograr que los axones de las neuronas vuelvan a poder transmitir señales

nerviosas, frente a los efectos de la EM que se traducen en discapacidad personal. Tal remielinización se realiza mediante nuevas capas de mielina para restituir la función principal de las células nerviosas. Aunque, lamentablemente, esta hipótesis remilizante aún no es aplicable a la práctica clínica.

Respecto al trasplante de células madre hematopoyéticas, los expertos reunidos en Estocolmo consideraron que podría interrumpir el curso de la EM remitente recurrente.

Más pistas a seguir

Sobre la característica inflamación de la EM, una investigación de la Universidad John Hopkins aportó evidencia de que la patología afecta a la función de las células reparadoras de la mielina, como resultado de los ataques inmunes.

También desde otros lugares de la escena investigadora llegan novedades. Es el caso del estudio de la Universidad de Buffalo (EEUU) que apunta a que niveles altos de lipoproteína de alta densidad (HDL) en sangre pueden mejorar la fatiga en afectados de esclerosis múltiple. Los últimos meses también trajeron novedades para el mercado farmacéutico de la EM. Entre ellas estuvo el anuncio realizado en ECTRIMS 2019 sobre la eficacia y seguridad demostradas por Mavenclad (cladribina comprimidos), de Merck, para EM recurrente, a través de los estudios Clarity y Clarity Extension. Con análisis post-hoc que detectó que tres cuartas partes de los pacientes tratados lograron un mayor control de su enfermedad a largo plazo (cinco años) tras un tratamiento corto de apenas 20 días. A partir de un plan de seguimiento sobre seguridad farmacológica, realizado durante 10 años, explicado en Estocolmo por **Luciano Rossetti**, director de desarrollos innovadores biotecnológicos de la compañía.

Como quedó recogido en el análisis post hoc EP1573 los resultados del fármaco fueron satisfactorios a cinco años y en términos de reducción de disfuncionalidad según la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

También sobre cladribina se comentó en Suecia el análisis retrospectivo P617 que incluyó datos de la práctica clínica real mediante un registro sobre esclerosis múltiple, realizado en Italia. Con el resultado de que el 64% de los sujetos no mostró progresión de la discapacidad, mientras que el 57% presentó ausencia de brotes y el 32% no precisó otro tratamiento complementario. En general, los estudios acreditaron buena seguridad para el común de los primeros 8.419 pacientes tratados con cladribina comprimidos en todo el mundo. En datos corroborados también por el registro Premiere, de seguridad a largo plazo. Esta terapia oral de corta duración actúa de manera selectiva y sostenida sobre los linfocitos involucrados en la EM.

TOP 3 PRODUCTOS ESCLEROSIS MÚLTIPLE

GILENYA

TECFIDERA

AUBAGIO

TOP 5 CORPORACIONES ESCLEROSIS MÚLTIPLE

BIOGEN

NOVARTIS

SANOFI

MERCK KGAA

TEVA

Según consumo hospitalario
valorado a PVL. MAT 07/2019
Fuente: IQVIA EMH
Elaboración: IM Médico

Igualmente fue difundido el acuerdo por el que Sandoz recibió de Polpharma Biologics la comercialización del biosimilar natalizumab. Fármaco indicado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante (RRMS), presente en la mayoría de pacientes con EM (85%).

Como anunció la compañía desde Holzkirchen (Alemania), Sandoz se hace cargo de la licencia mundial de este tratamiento modificador de la enfermedad (DMT). Con el desafío de hacerlo accesible para todos los pacientes que lo necesiten, según **Pierre Bourdage**, responsable del área biofarmacéutica de esta compañía para todo el mundo.

Combinación de perfiles

En el abordaje de la EM también resulta clave la colaboración permanente entre neurólogos y Enfermería. Como explicó **María Luisa Vergara**, jefa de enfermería neurológica en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga). Junto a los facultativos, las enfermeras escuchan al paciente, le informan y contribuyen a su formación para sobrellevar una patología crónica y cambiante en las necesidades que plantea. Entre la que son tan importantes los aspectos clínicos como los emocionales. Dado que no es infrecuente en el paciente con EM que surjan episodios o desarrollos de apatía o incluso depresión,

junto a un 70% de los casos con trastornos del sueño.

Durante la reunión nacional de Enfermería Neurológica EM-Care, organizada por Biogen España recientemente en Málaga, la doctora **Mar Mendibe**, neuróloga clínica del Hospital Universitario Cruces e investigadora del Instituto Biocruces (Vizcaya), acreditó que este tipo de colaboración multidisciplinar tiene una trayectoria de dos décadas en los hospitales españoles.

Como explicó **Mónica Borges**, neuropsicóloga en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, es igualmente esencial afrontar el deterioro cognitivo que afecta al 44,5% de los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) con diagnóstico reciente. Un deterioro que se expresa con dificultad para procesar la información, entender cuestiones complejas y un evidente entorpecimiento de la memoria de trabajo, la memoria, tanto verbal como visual, de la facilidad de palabra y la capacidad resolutoria de la persona afectada.

Otros aspectos a mimar desde Enfermería en EM son la nutrición y una especial atención a la microbiota del paciente.

Perspectiva de paciente

Como participación española en ECTRIMS 2019 tuvo relieve el estudio Perceptions, centrado en conocer la perspectiva del paciente con EM. Un trabajo multicéntrico realizado en 200

hospitales de 20 hospitales y liderado por el doctor **Javier Sotoca**, neurólogo del Hospital Mútua de Terrassa.

Según Perceptions, el 30% de los pacientes opta por mantener su tratamiento establecido, aunque no suponga un control notable de su patología. Una preferencia más acusada en personas con mayor grado de discapacidad, en general. Al mostrar dificultades principalmente motoras que explican el temor de dichos sujetos a empeorar, si la terapia farmacológica alternativa ofrece una menor eficacia.

Dentro de este conformismo, Sotoca incluyó el factor edad, al observar que la mitad de los pacientes estudiados, más jóvenes y con menor grado de afectación, mostraron mayor flexibilidad a la hora de cambiar a otro tratamiento. Desde el requisito de optar a una mayor eficacia aún a riesgo de padecer mayores efectos secundarios y posibles complicaciones. Aunque, salvo estas conclusiones, la investigación no pudo determinar una tipología reducida de pacientes con EM. Una patología suficientemente conocida por la sociedad general, aunque no siempre con precisión.

La base de elección de los pacientes de Perceptions consistió en las 14 opciones terapéuticas para EM actualmente disponibles.

Por otro lado, y de cara a mejorar la información en EM, la app Cleo, de Biogen, permite a los pacientes monitorizarse a diario y aportar esa información a su médico, como preparación de futuras consultas, a través del correo electrónico. Esta aplicación para teléfonos móviles inteligentes fue presentada en la citada reunión EMCare.

Hospitalario versus farmacéutico

Acotar el mercado de EM implica conocer la subclase N7A0 de la ATC, clasificación internacional anatómica, terapéutica y clínica. Como parte de los grupos de medicamentos destinados a tratar afecciones y patologías del Sistema Nervioso (N), procede contextualizar su consumo dentro del mercado hospitalario total. Este experimentó, a julio de 2019, un crecimiento del 6,61%, notablemente superior a las ventas de fármacos vistas en farmacias, que apenas crecieron un 1,25%. De esta forma, se confirmó que el 52% del mercado farmacéutico total fue hospitalario, en contraste con un 48% comunitario. De manera que se hicieron dispensaciones en todo el país por valor de cerca de 21.250 millones de euros, de los que más de 11.064 millones de euros fueron en hospitales y menos de 10.200 millones de euros acaecieron en oficinas de farmacia.

Las formas recurrentes de esclerosis múltiple, EMR, representan el 85% de los casos

El mercado hospitalario de la EM representó el verano pasado el 4,35% del mercado hospitalario total. O lo que, dicho de otro modo, supuso dedicar a esta enfermedad autoinmune y neurodegenerativa más de 481,2 millones de euros de un total superior a los 11.064 millones de euros.

No obstante ese crecimiento vigoroso, el número de pacientes más limitados que en oncología, por ejemplo, hizo que la porción del mercado hospitalario destinado a EM sea inferior. En cifra inferior a lo visto en abril de 2018, momento en que el consumo de medicamentos para esta patología creció el 5%, con una cuota de mercado hospitalario del 5%, ya vista en julio de 2016, y con una leve bajada de una décima en medio en junio de 2017 (4,9%). Concretamente, al finalizar el MAT de julio de 2019, el consumo en valor de medicamentos para la EM superó los citados 481,2 millones de euros, al experimentar un crecimiento en esta magnitud del 8,64%. Mientras que, paralelamente, tal crecimiento en volumen fue del 10,89%, tras la dispensación de cerca de 8,8 millones de unidosos, naturalmente, dispensadas en el medio hospitalario.

Primacía Gilenya

Durante el periodo estudiado Gilenya volvió a ocupar el primer puesto del Top 3 Productos, como ya se vio en julio de 2016. Este inmunomodulador en terapia oral, cuyo principio activo es Fingolimod, está indicado para las formas recurrentes de EM, con objeto de disminuir los brotes y la discapacidad física que caracteriza a la enfermedad. Su acción básica es impedir o reducir el tránsito de los linfocitos T al cerebro y la médula espinal para que no puedan provocar daños en las neuronas. De forma que, además de reducir las recidibas y limitar el impacto de la discapacidad, aminora la pérdida de volumen del encéfalo y las lesiones visibles en resonancia magnética (RM).

Como tratamiento modificador del curso de la enfermedad, Gilenya de Novartis, según la Agencia Española del Medicamento (EMA) que lo aprobó en marzo de 2011, es eficaz frente a la EMR. De ahí que su indicación es clara cuando han fallado otros tratamientos para la EM, tanto para adultos como para niños mayores de 10 años, aunque no se haya estudiado suficientemente en población anciana. Igualmente, su uso debe ir asociado a una eficacia demostrada desde el principio y con un atento seguimiento cardiovascular.

En segundo lugar el tratamiento oral Tecfidera (dimetilfumato), y con la misma indicación que Gilenya, reduce las recaídas

MERCADO HOSPITALARIO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

AGOSTO 2018 - JULIO 2019

Total mercado hospitalario €	Total mercado Esclerosis Múltiple €	Cuota de mercado productos EM
11.064.897.325,9€	481.228.117,32€	4,35%

Según consumo hospitalario valorado a PVL. MAT 07/2019
Fuente: IQVIA EMH Elaboración: IM Médico

a la mitad (49%), según su compañía Biogen, además de retrasar la progresividad de la discapacidad física y hacer más lento el desarrollo de las lesiones cerebrales propias de la EM. Esta protección frente a las recidibas, observada frente a placebo, en paralelo a una probabilidad inferior del 38% a sufrir un aumento de la discapacidad. Unos resultados mostrados por la compañía que también se vieron confirmados por un descenso de la inflamación cerebral y sus lesiones temporales, además de las permanentes.

La acción del fármaco se centra en el estrés oxidativo que causa daño celular al proceder sobre el factor nuclear derivado de eritroide, o vía Nrf2, que se ve activada por el dimetilfumarato.

Cerrando el Top 3 Productos, Aubagio (teriflunomida), de Sanofi Aventis, es un metabólico activo de la leflunomida que también se comporta como inmunomodulador que ajusta el sistema inmunológico para limitar sus ataques al sistema nervioso. Igualmente para casos recurrentes de EM, en presentación oral, que son los mayoritarios en esta

PARTICIPACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA EM EN EL CONSUMO HOSPITALARIO TOTAL (VALOR)

MAT Julio 2016	5%
MAT Junio 2017	4,9%
MAT Abril 2018	5%
MAT Julio 2019	4,35%

Consumo hospitalario en valor a PVL a MAT julio 2019
Fuente: IQVIA EMH Elaboración: IM Médico

TOP 3 PRODUCTOS EN CONSUMO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

MAT Julio 2016	MAT Julio 2019
GILENYA	GILENYA
REBIF	TECFIDERA
TYSABRI	AUBAGIO

Consumo hospitalario en valor a PVL a MAT julio 2019
Fuente: IQVIA EMH Elaboración: IM Médico

patología, su acción se dirige a limitar el crecimiento de los linfocitos que atacan los nervios.

Cinco compañías en vanguardia

El quinteto industrial más especializado en EM estuvo encabezado por Biogen, compañía responsable de Tecfidera. Un fármaco que culmina 25 años de trayectoria dedicada a esta patología, fundamentalmente, con la vista puesta en la reparación de las lesiones que produce en los nervios. En segundo lugar, Novartis y su Gilenya suman menos años que Biogen en la lucha contra la EM, al superar apenas su primera década de investigación y desarrollo. Aunque esta etapa se entronca en una historia de 70 años de trabajo dentro de la neurología. En tercer lugar, Sanofi no sólo es responsable de Aubagio, sino también de Lemtrada (alemtuzumab). Mientras el primero de ellos se muestra eficaz contra la atrofia cerebral producida por la EM, el segundo se muestra útil para la reducción de la discapacidad a largo plazo.

En cuarto y quinto lugar de este ranking se sitúan Merck KGAA y Teva. Responsable la compañía alemana de fármacos como Mavenclad y Rebif, mientras que Teva, que lanzó en su día Copoxane (acetato de Glatiramero), dedica esfuerzos a programas de adherencia a los tratamientos en EM y para la rehabilitación neurológica de sus pacientes, incluso a través de experiencias de realidad virtual.

Curación en el horizonte

Aunque aún parece lejano el objetivo de curar la esclerosis múltiple por completo, dada su gran heterogeneidad clínica, sí parece previsible también lograr, a medio o largo plazo, un control casi pleno del curso de la enfermedad. Naturalmente,

ayudarán a ello los biomarcadores de pronóstico y de eficacia terapéutica que se identifiquen y el dominio que se logre sobre los linfocitos, células tan necesarias para la defensa del organismo como, tan dañinas en esta patología. +

MERCADO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EVOLUCIÓN 2016-2019

	Valor (€)	Volumen (unidosis)
MAT Julio 2016	424.478.436	6.203.219
MAT Abril 2018	464.252.363	7.884.594
MAT Julio 2019	481.228.117	8.788.057

Fuente: IQVIA EMH Elaboración: IM Médico

MERCADO ESCLEROSIS MÚLTIPLE (AGOSTO 2018 - JULIO 2019)

	Consumo unidades	Crecimiento consumo unidades	Consumo en euros	Crecimiento consumo euros
N07A PRODUCTOS ESCLEROSIS MÚLTIPLE	8.788.057	10,89%	481.228.117,32	8,64%

Según consumo hospitalario valorado a PVL. MAT 07/2019

Fuente: IQVIA EMH Elaboración: IM Médico