

Una conversación con nuestros aliados de la industria sobre apoyo y recursos

Puede ver esta presentación en: youtu.be/964mZYG0A7I

[00:00:05] **Carlos Vila Silvan:** Primero que todo muy buenas tardes, permítanme presentarme; soy Carlos Vila, director médico senior en Alexion, la división de enfermedades raras de AstraZeneca para cuatro regiones mundiales. Y al estar basado en España me han solicitado, pues, que haga esta presentación en español. Agradezco especialmente en esta presentación a la fundación SRNA, organizadora del RNDS, esta oportunidad de compartir con ustedes sobre que está trabajando Alexion en el área del trastorno del espectro de neuromielitis óptica; lo mencionaré como TENMO, con el acrónimo usual a lo largo de la presentación para no alargarme mucho.

[00:00:50] Bueno, les presentaré hoy unos temas muy queridos en Alexion, porque Alexion, esta división de enfermedades raras, llevamos mucho tiempo comprometidos con las enfermedades raras en general y con los pacientes de TENMO y miastenia gravis en concreto. Alexion es una compañía que existe desde hace unos 30 años y que se ha centrado en innovar para ser pioneros en el ámbito de enfermedades raras. Y recientemente, en el 2021, nos hemos unido al grupo de empresas de AstraZeneca, lo que nos ha ayudado a llegar a una escala más amplia, obviamente por cuestiones de dimensión y de financiación con enfermedades raras en todo el mundo y también para poder invertir más en investigaciones y actividades que generen datos para pacientes y apoyo general, incluyendo a los pacientes con TENMO.

[00:01:34] No hablaré necesariamente de nuestros productos, sino de nuestro compromiso, como comentaba en el tratamiento de investigación en el área de TENMO. La historia de Alexion con el TENMO comienza alrededor de 2011 - 2012, yo en ese momento no estaba en la compañía, pero tengo acceso a todo el historial cuando la compañía, junto con la Mayo Clinic, decidieron asociarse para trabajar buscando enfoques innovadores para el manejo del TENMO en asociación, no solo con la Mayo Clinic sino con otras instituciones. Por lo general, como ustedes saben, cuando se busca avanzar en el manejo de una enfermedad, se buscan las pistas sobre lo que puede causar o desencadenar esta enfermedad, cuál es el mecanismo de acción.

[00:02:19] Y buscando en todos los datos ya disponibles y publicados, se vio que un área de enfoque que no se había profundizado, era en el tratamiento del TENMO en el estudio de una parte de nuestro sistema inmune llamado complemento. El Complemento normalmente trabaja para defender al cuerpo como parte del sistema de defensa inmunológica y a veces este sistema puede desregularse, fallar y atacar al propio cuerpo, es lo que llamamos un trastorno autoinmune. Existen múltiples enfermedades autoinmunes y el TENMO es un tipo de trastorno autoinmune. Se demostró en el laboratorio que el TENMO es un anticuerpo que se produce naturalmente en nuestro cuerpo llamado IgG acuaporina 4, puede activar el complemento generando síntomas y evolución clínica negativa de los pacientes.

[00:03:06] Teniendo esto en cuenta, se estableció esta área de trabajo para profundizar en el conocimiento del papel fundamental del complemento en el TENMO, especialmente con relación a la cascada de proteínas del complemento; por ejemplo, la proteína C-5, la proteína C-3, y sabemos que durante un ataque de TENMO los depósitos de complemento en células cerebrales causan un daño acumulativo. Y esto se comprobó con investigaciones en estadios previos y posteriores a recaídas o ataques. En base a esto, se estudió la inhibición externa del complemento, de esta cascada del complemento, como un mecanismo para obstaculizar la evolución de la enfermedad.

[00:03:52] Esta cascada de complemento ya se ha estudiado en otras enfermedades autoinmunes, y con diferentes grados de inhibición se consigue realmente, pues modular la evolución de la misma. Y así se puede lograr la prevención de recaídas, que es el objetivo principal en el tratamiento del TENMO como todos ustedes saben. Pasaré a describirles en general el estado de las actuaciones que tenemos en Alexion, en el área de TENMO, no sobre Estados Unidos, sino en general, y bueno, como es obvio, hay muchos aspectos a considerar al elegir el tratamiento adecuado para un paciente. Como he comentado, no voy a entrar en detalles, no consideramos adecuado entrar en detalles sobre la medicación disponible y actualmente aprobada, ustedes pueden verlo en Alexion.com toda la información disponible, así como las webs de la FDA o la Agencia Europea del Medicamento.

[00:04:49] Y allí, junto con su médico, por supuesto, sabrán si es una opción correcta para ustedes o no. La indicación actual de nuestros tratamientos aprobados para TENMO en Estados Unidos es para adultos con acuaporina 4 positivo. Y, sin embargo, nosotros continuamos generando evidencia para recopilar más datos para el tratamiento de TENMO mientras informamos a la comunidad médica e intentamos concienciar sobre la necesidad de diagnóstico, un manejo y un seguimiento apropiado del TENMO. Sobre la generación de evidencia, nos estamos centrando en diferentes maneras, ensayos clínicos que ustedes pueden ver en clinicaltrials.gov.

[00:05:39] Como por ejemplo, en la investigación preclínica tenemos dos estudios, también tenemos dos estudios en pacientes pediátricos menores de 18 años, están actualmente en marcha, y también después de la aprobación de nuestro primer fármaco inhibidor del complemento, tenemos en marcha un registro de seguimiento para pacientes con TENMO, no solo en Estados Unidos, sino en otros países a nivel mundial. También estamos trabajando con una app digital para seguimiento de marcadores, es nuestro estudio optis. También estamos trabajando la recopilación de claims afirmaciones, de declaraciones e imágenes de los pacientes para ver de qué manera podemos acelerar el seguimiento, o mejorar el seguimiento y acelerar el diagnóstico.

[00:06:30] Por supuesto, se sigue la seguridad de todos los diferentes medicamentos que tenemos, tanto aprobados como en estado de estudio, y por último, trabajando en el área de equidad en la salud, y diversidad e inclusión, que es algo que afortunadamente es cada vez más común, tenemos tres iniciativas diferentes en el área TENMO; una es el proyecto Remate en acrónimo, que busca cómo mejorar la diversidad en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos con sus criterios muy específicos para incorporar pacientes, para

reclutar pacientes, a veces tienden a dejar de banda algún tipo de pacientes y queremos minimizar esto lo máximo posible en nuestros nuevos estudios.

[00:07:20] El proyecto Aspire, que analiza cómo el tiempo de diagnóstico y tratamiento para enfermedades raras crónicas, en este nuestro caso TENMO, se ve afectado en comunidades desatendidas y buscando alternativas como minimizar para que haya banderas rojas que puedan indicar a los profesionales sanitarios como identificar y cómo dirigir a los pacientes. Y por último, el Proyecto RED, que busca orientar a profesionales sanitarios sobre sesgos inconscientes obvios en enfermedades raras; al ser raras, muchas veces hay síntomas que pasan desapercibidos, estamos buscando de qué manera, con un software y educación médica continuada podemos minimizar o revertir estos sesgos.

[00:08:17] **Roberta Pesce:** Seguimos con la siguiente charla por parte de la doctora Teresa Gasalla de UCB Pharma. Le dejo que empiece con su presentación.

[00:08:29] **Dra. Teresa Gasalla:** Muchísimas gracias, para mí son buenas tardes. Yo normalmente estoy basada en Estados Unidos, pero he tenido la suerte este fin de semana de estar en España, que es de donde soy y bueno, una gran oportunidad. Quiero darles las gracias, primero por la oportunidad de participar en estos seminarios, por organizar este seminario en español. Y yo venía hablarles de un proyecto de investigación que estamos desarrollando en UCB en la enfermedad asociada a MOG. Yo trabajo el departamento de desarrollo clínico en enfermedades raras en UCB Biopharma, UCB es una compañía biofarmacéutica de tamaño mediano con base en Bruselas.

[00:09:16] Tradicionalmente, hemos tenido el foco en inmunología y en neurología, en epilepsia, sobre todo epilepsia y enfermedad de Parkinson. En los últimos años, hemos estado trabajando en neuroinmunología, combinando estos dos campos, en concreto más avanzado en miastenia gravis, pero también en la enfermedad de MOGAD, y ahora mismo tenemos en marcha un estudio en fase tres, que es el que les quería presentar. Quiero empezar por hablar a grandes rasgos de los estudios clínicos, aunque muchos, seguramente, de los asistentes están familiarizados con ellos. Cuando hablamos de ensayos clínicos, en general estamos hablando de un tipo de investigación biomédica en el que queremos ver cuál es el efecto de una intervención sobre un paciente con una enfermedad concreta.

[00:10:05] ¿Es el tratamiento eficaz? ¿Cuánto de eficacia? ¿Cuáles son los efectos adversos? ¿Es un nivel muy alto de eficacia? Son muy rigurosos, es un proceso muy riguroso; hay muchas personas trabajando detrás de un ensayo clínico bien planeado y ejecutado. Y lo que es importante, yo creo, saber para potenciar a los participantes, es que antes de que se le pueda ofrecer la participación en un estudio, el protocolo y toda la información previa que hemos adquirido ha sido revisado por las autoridades regulatorias, FDA en caso de Estados Unidos, en Europa por los diferentes gobiernos europeos, igual en Sudamérica por los comités de ética y lo que han valorado es la calidad del protocolo. Si está de acuerdo con los estándares médicos necesarios, y si la información que tenemos es suficiente para el siguiente paso de investigación.

[00:11:04] Pero cualquier voluntario tiene que saber efectivamente que es un proceso de investigación, que puede ser que tenga un beneficio por participar en el estudio porque el fármaco funcione; puede ser que no porque no funcione o por qué no funciona en esa persona, y en casos muy raros, pero bueno, que también desgraciadamente ocurren, a veces incluso es lo contrario. Pero lo que sí tiene que tener claro la persona que participa es que está ayudando a conocer la enfermedad que se da en estudio, en este caso MOGAD, pero esto es válido para cualquier otra, y está ayudando a traer tratamientos para el futuro si todo va bien.

[00:11:41] Y mientras más diverso, mientras más representativa sea la población de voluntarios que se unen a un estudio, más representativo es de los pacientes que van a recibir el tratamiento después, y más

ayudamos a contestar la pregunta de cómo funcionara un fármaco como este en un paciente como yo, que es súper importante. En este estudio estamos testando un fármaco que se llama Resonolexizumab, también lo llamamos Resimab que es más cortito, es un tratamiento que se administra por inyección una vez a la semana. No hay tratamientos formalmente aprobados en MOGAD, aunque hay tratamientos que los expertos piensan que funcionan y con los que tienen experiencia, porque realmente no ha habido ensayos con el nivel de calidad que los reguladores exigen para aprobar un tratamiento, ahora ya hay ensayos en marcha, pero no hay ninguno que se haya completado.

[00:12:30] Y, ¿cómo pensamos que funciona este fármaco? Bueno, lo que sabemos es que disminuye las inmunoglobulinas IgG, son los anticuerpos tipo IgG, como el anticuerpo contra la proteína MOG. Entonces lo que pensamos es que de esta manera disminuimos la circulación del anticuerpo y prevenimos los ataques de información que desencadena la interacción del anticuerpo con la proteína en el sistema nervioso. Sabemos que este mecanismo es efectivo en otras enfermedades con miastenia gravis, pero por supuesto, cada enfermedad diferente y el objetivo del estudio es saber qué pasa en personas con MOGAD.

[00:13:29] Unas palabras sobre el ensayo, sobre el diseño; antes de empezar en este y en cualquier estudio clínico, lo primero que la persona que está considerando participar tiene que firmar es un consentimiento informado y no solo es la firma todo ese procedimiento. Le tienen que explicar cuáles son los procesos del estudio, que pruebas se le van a hacer, cuanto duran, cuál es el tratamiento en estudio, qué efectos secundarios se conocen que tiene y contestar a todas las preguntas que esa persona tenga. Si finalmente se decide a participar, hay una primera fase de screening Cribado en la que se le revisa bien la historia, pruebas de laboratorio y bueno, se comprueba que todo se cumple de acuerdo al protocolo y esa persona es un candidato.

[00:14:14] Y después empieza la primera fase de tratamiento, que es la de doble ciego. En este caso es un estudio aleatorizado frente a placebo, quiere decir que completamente al azar se designa si participante va a recibir placebo, que es una sustancia inactiva o Resimab. En este caso se administra una vez a la semana, los dos igualmente, y el participante ni el investigador ni nosotros del lado del sponsor que estamos vigilando el estudio, sabemos potencialmente qué fármaco es. Y esto se hace para evitar sesgos, para evitar que las expectativas de que funcione, por ejemplo, nos hagan sobreestimar el efecto, o los miedos a un efecto secundario nos hagan sobreestimar ese efecto y tener un control muy objetivo de qué pasa cuando lo administras y cuando no lo administras.

[00:15:08] Este periodo se acaba bien cuando el participante tiene un brote, que pasa al Open Label, la fase de seguimiento abierto en la que ya recibe con toda seguridad el fármaco, o una vez que cerramos la fase de doble ciego porque tenemos toda la información que necesitábamos. De manera que todos los participantes en el estudio reciben tratamiento bien desde el principio, después de uno de esos dos eventos. El fármaco se administra semanalmente y las visitas son semanales, pero muchas de ellas pueden ocurrir en la casa del participante, en caso de, bueno, si los centros lo autorizan, que la mayoría de ellos lo hacen así; hay una enfermera que va y administra la medicación.

[00:15:54] A grandes rasgos, ¿quién es elegible para el estudio? Adultos entre 18 y 89 años con una historia de enfermedad asociada a MOG recurrente, con brotes, que al menos hayan tenido un brote en los últimos 12 meses, y los brotes son de los tipos conocidos en neuritis óptica, mielitis transversa o encefalitis aguda diseminada o encefalitis asociada a MOG, cualquiera de los fenotipos que se conocen. Aparte de eso, hay una serie de criterios de elegibilidad que son mucho más detallados, bueno, que están ahí para garantizar la seguridad del participante y que podamos demostrar la eficacia con el estudio, si es que existe.

[00:16:45] Estos son los centros de Estados Unidos, tenemos centros también en México, en Brasil y en España. Las diapositivas que he estado enseñando son tomadas directamente de la web del estudio en Estados Unidos por si alguien quiere más detalle. Y una cosa que es importante mencionar, es que hay medidas de apoyo para los participantes; estar en un ensayo clínico, sobre todo ensayos clínicos que son largos como estos requiere de mucho esfuerzo también. Son muchas visitas, muchos procedimientos, muchos exámenes, laboratorios, hay un seguimiento muy estrecho, eso es bueno en cuanto a que el seguimiento médico es excelente, pero bueno, supone una carga para el participante que queremos ayudar con eso.

[00:17:38] Entonces, bueno, hay medidas de soporte para facilitar el viaje, el alojamiento, por ejemplo, si alguien se tiene que quedar en un hotel. Por supuesto, la medicación del estudio, las visitas y las pruebas asociadas al estudio, las cubre el sponsor, no tienen coste para el participante tampoco. Y bueno, en la web pueden buscar geográficamente si alguno de estos centros está en una zona, o cuál es el que está más cercano, y bueno, es posible que podamos apoyarle con viajes si fuera un candidato y la persona estuviera dispuesta, pero eso es otra conversación. Esta es la web del estudio en la que tenemos más detalles y si alguien quiere hacer preguntas directamente, puede siempre contactar con UCBcares en esta dirección y ucbcares@ucb.com.