



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON: NUEVO ENFOQUE EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

**Autor:** Javier Martínez Lobo  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** María Salud García Gutiérrez

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
1.1 Patogenia, fenotipos y factores de riesgo.....	5
1.2 Tratamiento farmacológico.....	9
1.3 Tirosina quinasa de Bruton y EM.....	12
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>15</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
3.1 Diseño .....	16
3.2 Estrategia de búsqueda.....	16
3.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	17
3.4 Extracción de datos .....	17
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>19</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>33</b>
5.1 Conclusión .....	34
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>35</b>

## RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso central (SNC). Se diagnostica con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años, afectando más a las mujeres que a los hombres y siendo una causa de discapacidad importante, pero sin afectar prácticamente a la esperanza de vida en comparación con la población general.

Las propias células inmunitarias del organismo, tanto innatas como adaptativas, atacan a los antígenos del SNC provocando lesiones inflamatorias y dañando la vaina de mielina que recubre los axones de las neuronas (desmielinización y consecuente neurodegeneración). Este daño se traduce en una sintomatología diversa que depende de la fibra nerviosa afectada, y que afecta notablemente a la calidad de vida de los pacientes.

Las causas no están firmemente definidas, pero los estudios apuntan a una combinación compleja de factores inmunitarios, genéticos y ambientales.

Es una enfermedad para la que no existe cura, pero se han desarrollado tratamientos modificadores de la enfermedad, un grupo de fármacos capaces de frenar el curso de la enfermedad, reducir la frecuencia y la severidad de las recaídas o ataques clínicos, la acumulación de lesiones, y retrasar la acumulación de discapacidad. Sin embargo, presentan una serie de limitaciones, como su reducida capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y alcanzar el SNC o el agotamiento duradero de los linfocitos B, y, por ello, se está estudiando otro grupo de fármacos llamados inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, objeto de estudio del presente TFG.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con el fin de analizar la posible utilidad de estos inhibidores en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Tras consultar las bases de datos MEDLINE, usando la ecuación ("*Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase*"[MeSH Terms] AND "*Multiple Sclerosis*"[MeSH Terms]) con los filtros *in the last 5 years*, *Clinical Trial* y *Humans*, y ClinicalTrials.gov, rellenando la información *Status: All studies*, *Condition or disease: Multiple Sclerosis* y *Other terms: Bruton's tyrosine kinase inhibitor*, y aplicando el filtro: *Study type: Interventional (Clinical Trial)*, se ha visto en los ensayos clínicos realizados que el tolebrutinib es capaz de reducir el número de lesiones cerebrales T1 y T2 nuevas (cómo se ven las lesiones dependiendo de la técnica de resonancia magnética (RM) utilizada; en las

imágenes de RM ponderadas en T2 son hiperintensas y en las ponderadas en T1 son hipointensas), y que el evobrutinib disminuye la cantidad total de lesiones cerebrales T1 y el número de recaídas frente a placebo.

Esta eficacia sumada a un perfil de seguridad aceptable de ambos fármacos lleva a considerar este grupo farmacológico como un nuevo potencial tratamiento en la terapéutica de la esclerosis múltiple, siendo necesarios ensayos clínicos adicionales a mayor escala.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple; agammaglobulinemia tirosina quinasa; Tolebrutinib; Evobrutinib



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Patogenia, fenotipos y factores de riesgo

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) con un alto grado de heterogeneidad en el curso clínico y la histopatología<sup>1</sup>. Las características distintivas de la patología son la desmielinización, la pérdida axonal o neuronal (neurodegeneración), y la formación de cicatrices gliales<sup>2,3</sup>.

La EM es una causa común de discapacidad física en adultos jóvenes<sup>4</sup>. Afecta predominantemente a personas en su vida adulta temprana y 25 años después del diagnóstico, aproximadamente el 50% de los pacientes necesitan silla de ruedas<sup>5</sup>. Se estima que alrededor de 2,3 millones de personas viven con EM en todo el mundo<sup>6</sup>. Las comorbilidades (como la enfermedad tiroidea autoinmune, depresión, hipertensión arterial, hiperlipidemia o migraña) son frecuentes en la EM y tienen una influencia negativa en el resultado y adherencia al tratamiento<sup>7</sup>.

En cuanto a su etiología, la evidencia apunta a que el sistema inmunológico adaptativo es un actor clave junto con el sistema inmunológico innato, que presenta un papel importante en el inicio de la enfermedad. Los macrófagos promueven la respuesta inflamatoria de las células T y las células B, que causan el daño tisular. La activación de la microglia podría ser uno de los eventos iniciales en el desarrollo de las lesiones de EM a través de varios mecanismos como la secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, radicales libres y una elevada liberación de glutamato.

La EM es un trastorno autoinmune dirigido contra los antígenos del SNC, lo que provoca inflamación y desmielinización<sup>8</sup>. Sin embargo, otros hallazgos sugieren que la causa principal de la inflamación en la EM podría ser la degeneración primaria de oligodendrocitos (células de la neuroglia que forman la vaina de mielina en los axones del SNC)<sup>10</sup>.

Una de las principales características de la EM es la formación de las denominadas placas o lesiones, que son áreas de desmielinización en la sustancia blanca con niveles variables de daño axonal<sup>11</sup>. Los mecanismos que subyacen al desarrollo temprano de la lesión aún no están claros, pero se cree que involucran una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) junto con los nódulos de microglía activados<sup>12</sup>. Se ha

planteado que algunas de estas áreas de activación microglial pasan a ser lesiones desmielinizantes activas y completas caracterizadas por una infiltración masiva de células del sistema inmune (SI), principalmente del linaje de monocitos/macrófagos<sup>10</sup>.

La remielinización en el cerebro puede ser extensa, aunque muy heterogénea, y puede iniciarse en rápida sucesión después de la desmielinización<sup>14</sup>. Este fenómeno está relacionado con la neuroplasticidad. Dependiendo del balance entre el proceso de reparación/remielinización y el proceso de desmielinización, las lesiones activas evolucionan a lesiones inactivas desmielinizadas, parcialmente remielinizadas o totalmente remielinizadas. En el proceso de remielinización se reclutan las denominadas células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) con el fin de repoblar el área de lesión, diferenciarse en oligodendrocitos y reparar los axones neuronales desmielinizados<sup>15</sup>. En las lesiones que quedan sin reparar, lesiones desmielinizadas inactivas, los axones dañados forman una cicatriz glial<sup>16</sup>. Comprender las vías de señalización que inducen la remielinización de las lesiones provocadas por la EM es fundamental para así poder diseñar terapias dirigidas a la mejoría de la reparación axonal<sup>17</sup>.

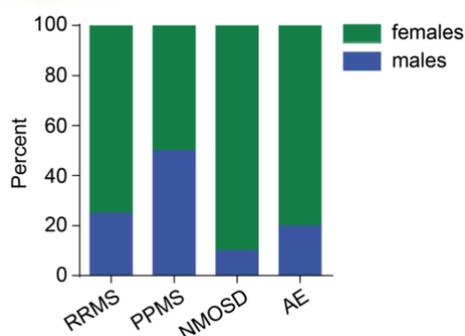
Respecto al fenotipo de la afección, los pacientes que desarrollan EM empiezan con un solo episodio de déficit neurológico, conocido como síndrome clínicamente aislado y que se resuelve con el tiempo<sup>18</sup>. Seguidamente, sufrirán un segundo episodio (recaída) la mayoría de las personas que hayan sufrido un síndrome clínicamente aislado, lo cual establece el inicio de la EM clínicamente definida. Las recaídas están determinadas tanto por la localización de la lesión desmielinizante inflamatoria como por la extensión de la misma<sup>5</sup>. Cuando dos o más recaídas han tenido lugar se considera esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). El siguiente paso se basa en el empeoramiento progresivo de la función neurológica (acumulación de discapacidad) con o sin recaídas superpuestas, descrito como esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS)<sup>19</sup>. Un bajo porcentaje de pacientes, alrededor de un 15%, desarrollan esclerosis múltiple de inicio progresivo, llamada esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), con una acumulación de discapacidad desde el inicio de los síntomas, sin recaídas ni remisiones iniciales<sup>20</sup>. Vincular el fenotipo a la

fisiopatología es crucial para la selección efectiva de tratamientos modificadores de la enfermedad<sup>21</sup>.

Los factores genéticos, epigenéticos y ambientales pueden contribuir a la etiología de la enfermedad, y pueden interactuar con factores de riesgo modificables<sup>22</sup>.

Las diferencias en la composición cromosómica, los órganos reproductivos y las hormonas sexuales influyen en las respuestas inmunitarias a antígenos propios o extraños, dando lugar a respuestas adaptativas más energéticas en las mujeres que en hombres<sup>23</sup>. Esto contribuye a un mejor control de infecciones, pero también conlleva una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes, incluidas las que afectan al SNC como la EM. Por ello, el sexo es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar EM, siendo las mujeres más propensas a padecerla<sup>24</sup>. Son claramente más prevalentes en mujeres los subtipos EMRR y EMPS (son aproximadamente tres veces más afectadas por la EMRR que los hombres<sup>25</sup>) (figura 1).

**Figura 1.** Relación mujer/hombre de los subtipos de EM y otras enfermedades autoinmunes del SNC. [RRMS = EMRR, PPMS = EMPP, NMOSD = trastorno del espectro neuromielitis óptica, AE = encefalitis mediada por anticuerpos anti-receptor de NMDA (la encefalitis mediada por anticuerpos más frecuente<sup>24</sup>)].



Además de la diferencia en cuanto a la incidencia y prevalencia, la EM también presenta diferencias en la actividad y la progresión de la patología entre el sexo masculino y femenino, con una actividad inflamatoria y tasa de recaídas mayores en mujeres con EMRR<sup>26</sup>. Sin embargo, el componente neurodegenerativo de la EM parece ser más pronunciado en hombres<sup>24</sup>.

Como resultado a estas diferencias entre sexos, los pacientes masculinos y femeninos también pueden tener una respuesta diferente al tratamiento o

incluso requerir enfoques terapéuticos específicos. Un avance en este campo nos acercaría a una medicina personalizada en la EM.

Un estudio transversal basado en los datos de un gran estudio de cohorte internacional comparó las características clínicas y de imagen que determinan la gravedad de la EM en pacientes estadounidenses negros (BA) y estadounidenses blancos (WA), teniendo en cuenta el rol del estado socioeconómico (nivel de educación, empleo, seguro...). Se concluyó que, a nivel de grupo, la raza tenía un papel importante en la enfermedad ya que los BA con EM tienen una carga de enfermedad consistentemente mayor que los WA a pesar del ajuste por indicadores de estatus socioeconómicos<sup>27</sup>.

Otro estudio investigó la asociación entre polimorfismos en el receptor de la vitamina D (RVD) y la susceptibilidad de padecer EM. Se incluyeron pacientes con EMRR y controles, todos de origen español, y se determinaron polimorfismos en el gen del RVD: Apal (rs7975232), BsmI (rs1544410), Cdx2 (rs11568820), FokI (rs2228570), y TaqI (rs731236). Se extrajo la conclusión de que el polimorfismo FokI (rs2228570), que actúa modulando la respuesta a la vitamina D en los diferentes órganos diana, está asociado al desarrollo de EM y otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. El resto de polimorfismos estudiados no mostraron una relación aparente con la aparición de la enfermedad<sup>28</sup>.

Existe cierta correlación entre el genotipo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y las manifestaciones clínicas de EM. Ciertos alelos están relacionados con mayor susceptibilidad a desarrollar EM (HLA-DRB1\*04:05, DRB1\*15:01 y DPB1\*03:01, por ejemplo) y otros alelos son protectores de la enfermedad (HLA-DRB1\*01:01, DRB1\*09:01, DRB1\*13:02 y DPB1\*04:01, por ejemplo). Ambos tipos de alelos pueden influir en las manifestaciones clínicas de la EM<sup>29</sup>. Sin embargo, como se ha definido en estudios genéticos, otras variantes genéticas raras y de baja frecuencia pueden contribuir a la susceptibilidad de la patología, teniendo un papel patogénico junto con las variantes comunes bien establecidas<sup>30</sup>.

La disfunción olfativa es una característica clínica importante y un síntoma común en pacientes con EM con deterioro cognitivo. Se ha evaluado la asociación de la disfunción olfativa con la progresión de la enfermedad en pacientes japoneses con EM. Se compararon casos de EMRR y casos de EMSP

además de pacientes sanos, y en los resultados de los diferentes exámenes se asoció la disfunción olfativa con la carga de la enfermedad. Esta disfunción, junto con la función neurológica y cognitiva deteriorada y la atrofia cerebral, fueron peores en pacientes con EMSP que en pacientes con EMRR con independencia de la duración de la enfermedad. Esto sugiere que la disfunción olfativa refleja cambios neuropatológicos en la EM y que, por lo tanto, es un posible marcador de la progresión de la enfermedad en el entorno clínico <sup>31</sup>.

La vacunación ha sido un gran avance en el ámbito de la salud médica conllevando un incremento significativo de la longevidad de los seres humanos. Sin embargo, en la década de 1990 se publicaron ciertos casos de EM que pudieron haber sido provocados por la vacunación contra el virus de la Hepatitis B y, por ello, se empezó a cuestionar la vacunación en el contexto de la EM. En los últimos años han sido publicados diferentes datos sobre la vacunación en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, pudiendo extrapolarlos a otras patologías de este tipo (EM, por ejemplo). Así, debido a esta creciente desconfianza, se han llevado a cabo diferentes reflexiones recientes para reconsiderar la información científica disponible y dar claridad a este tema<sup>32</sup>.

Los factores de riesgo ambientales, como la deficiencia de vitamina D, y los factores de riesgo modificables, como la dieta, la obesidad en los primeros años de vida y el tabaquismo, tienen relación con el desarrollo de la enfermedad<sup>33</sup>. También, la exposición a agentes infecciosos podría aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes como la EM; existe una estrecha relación entre el virus de Epstein-Barr y la EM, y se ha afirmado que dicho virus causante de la mononucleosis está implicado en la patogénesis de la enfermedad<sup>34</sup>.

La incidencia y la gravedad de la COVID-19 en pacientes con EM son similares a las de la población general. Los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20 parecen tener un riesgo de COVID-19 más grave, aspecto a tener en cuenta a la hora de determinar el tratamiento<sup>35</sup>.

## 1.2 Tratamiento farmacológico

Se sabe que tanto el SI innato como el adaptativo influyen en la patogenia de la EM, y el descubrimiento de que los linfocitos B son los principales contribuyentes a la enfermedad ha ayudado al desarrollo de nuevos enfoques farmacológicos.

El manejo terapéutico de la EM busca el control de su actividad modificando el curso de la enfermedad, usando los llamados tratamientos modificadores de la enfermedad (TME). El aumento de estos tratamientos disponibles para la forma más común de la afección, la EMRR, y el síndrome clínicamente aislado es un avance que contrasta con la escasez de tratamientos efectivos para las formas progresivas de la enfermedad (EMPP y EMPS)<sup>36</sup>.

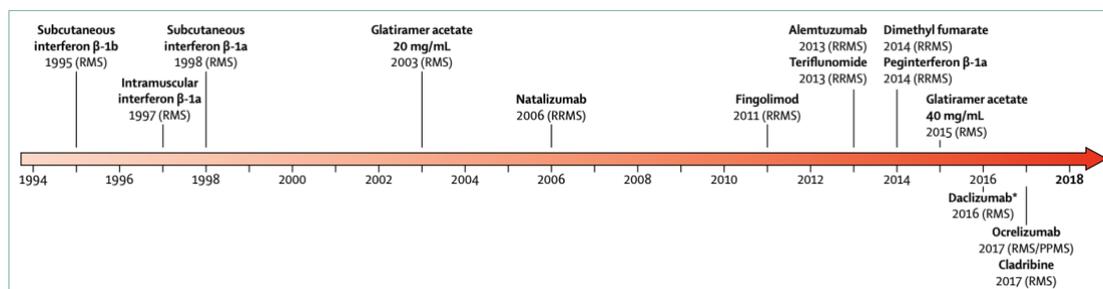
Estos tratamientos son más eficaces al inicio de la enfermedad antes de que haya habido una progresión notable, y tienen como objetivo reducir la neuroinflamación y podrían tener un efecto indirecto sobre la neurodegeneración. Sin embargo, su eficacia para retardar la progresión en pacientes con fenotipos progresivos es muy limitada; solo un fármaco ha demostrado esta acción en pacientes con EMPP, el ocrelizumab<sup>37</sup>.

La primera línea de tratamiento se basa en fármacos inmunomoduladores, como el acetato de glatirámico (altera la diferenciación de células T), el interferón  $\beta$ -1a (reduce la presentación antigénica y la proliferación de células T), el dimetilfumarato (reduce la expresión de citocinas inflamatorias y activa las vías antioxidantes) o la teriflunomida (inhibe la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa, inhibiendo la proliferación de linfocitos B y T)<sup>5</sup>.

La segunda línea consta de fármacos inmunosupresores que se utilizan si no se ha obtenido la respuesta esperada con los iniciales. Entre ellos se encuentran el ocrelizumab (anticuerpo monoclonal anti-CD20 que reduce la cantidad de linfocitos B), los antagonistas funcionales de los receptores de esfingosina 1 fosfato que evitan la salida de los linfocitos de los ganglios y su recirculación (fingolimod, siponimod), el natalizumab (bloqueador de la integrina  $\alpha$ -4, impidiendo la entrada de linfocitos al SNC), la cladribina (actúa sobre la síntesis del ADN agotando los linfocitos B y T) y el alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52 que disminuye el número de linfocitos B y T)<sup>5</sup>.

Los TME han contribuido a mejorar la longevidad en la EM<sup>38</sup> y a reducir la evolución a EMPS<sup>39</sup>. En la Figura 2 se pueden ver cómo ha ido evolucionando el descubrimiento/aprobación de los diferentes TME junto con su principal indicación.

**Figura 2.** TME utilizados en EM y su año de descubrimiento o autorización. [RMS = EM recidivante, RRMS = EMRR, PPMS = EMPP; \*Daclizumab fue retirado por aparición de eventos adversos como encefalitis inflamatoria y meningoencefalitis<sup>5</sup>].



Existen dos enfoques terapéuticos en el ámbito clínico: la estrategia de escalada y la estrategia de inducción. La estrategia de escalada consiste en iniciar el abordaje con un TME de primera línea (moderadamente efectivo) que conlleva un menor riesgo pero también una menor eficacia, como el acetato de glatirámico, los interferones, la teriflunomida o el fumarato de dimetilo, y escalar a un TME más eficaz pero menos seguro y más costoso en caso de recaídas continuas, como los anticuerpos monoclonales anti-CD20, natalizumab, alemtuzumab, cladribina o los moduladores de receptores de esfingosina 1 fosfato<sup>40</sup>.

Sin embargo, en pacientes con una enfermedad muy activa o con una progresión rápida, esta estrategia podría no ser eficaz, siendo la estrategia de inducción más idónea. Esta se basa en comenzar directamente con un TME de alta eficacia seguido de un tratamiento de mantenimiento a largo plazo con un TME de menor eficacia<sup>41</sup>. El aspecto negativo de estos TME de alta eficacia es un mayor riesgo de serios efectos adversos. Alemtuzumab se ha asociado con enfermedades autoinmunes graves e infecciones, y natalizumab con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por la reactivación del virus JC o por su infección de novo<sup>5,42</sup>. Incluso se ha observado que fingolimod puede ser un factor de riesgo para desarrollar neoplasias<sup>43</sup>.

Por otra parte, ha habido avances en ensayos clínicos de fármacos dirigidos a la EMPS. Siponimod mostró una reducción relativa del 21% de la progresión de la discapacidad a los tres meses en un ensayo de fase 3<sup>40</sup>; la simvastatina redujo la progresión de la atrofia cerebral en un 43% durante 2 años en un ensayo de fase 2<sup>44</sup>.

Las recaídas agudas se tratan con esteroides buscando acelerar la recuperación clínica. En el caso de EM resistente a esteroides o pacientes alérgicos a la metilprednisolona, la opción más común es el intercambio de plasma<sup>45</sup>.

Además de todas estas opciones de tratamiento, cabe destacar el abordaje de la variedad de síntomas de la EM como la espasticidad, fatiga, disfunción sexual y la depresión, entre otros. El manejo activo de estos es necesario para minimizar el impacto de la afección y maximizar la calidad de vida del paciente<sup>46</sup>.

La plétora de nuevos agentes ahora plantea retos en la selección del fármaco para el paciente, conduciendo a una medicina personalizada<sup>47</sup> en la que se tendrían en cuenta diversos factores como la historia clínica (actividad, terapias previas, pronóstico, etc.), el sistema de salud y factores económicos, el perfil del paciente (edad, sexo, comorbilidades, etc.) y el fármaco (tolerabilidad, perfil de seguridad, interacciones, etc.)<sup>35</sup>.

Debido a las necesidades aún no satisfechas en la atención clínica de la EM utilizando los TME, sobre todo en pacientes con EM progresiva, surge la obligación de llevar a cabo ensayos clínicos basados en nuevos posibles fármacos que sí las puedan cumplir. Entre ellos, destacan los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iTKB), en los cuales se va a centrar este trabajo.

### 1.3 Tirosina quinasa de Bruton y EM

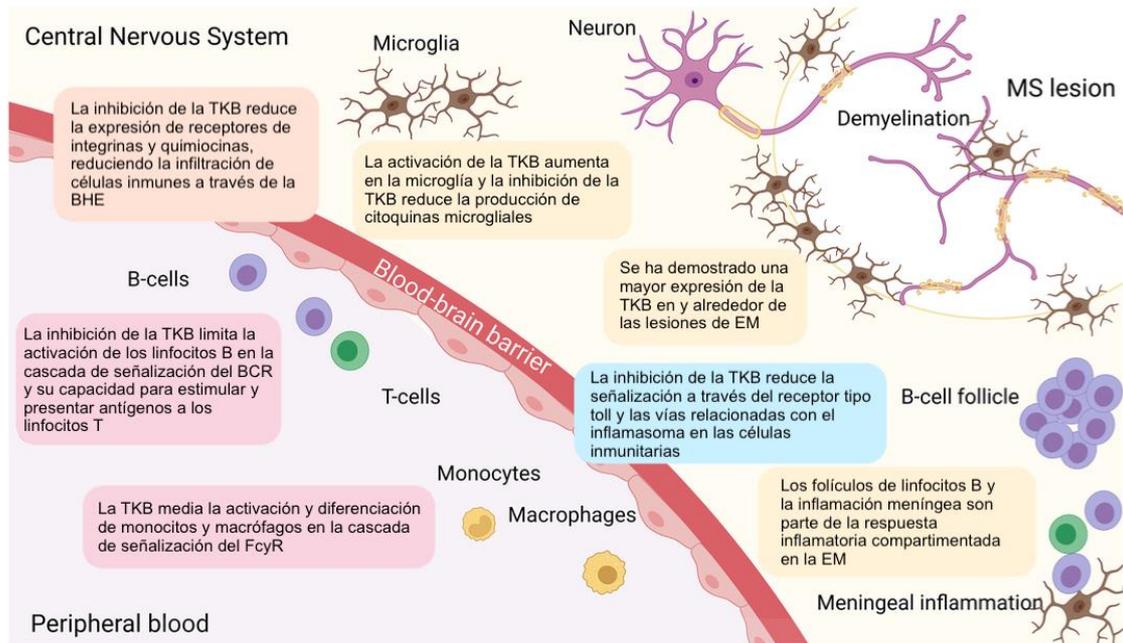
La tirosina quinasa de Bruton es una tirosina quinasa citoplasmática que se expresa predominantemente en los linfocitos B, además de en células de linaje hematopoyético como monocitos, macrófagos, microglía, mastocitos y neutrófilos; desempeña un papel importante tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, que son fundamentales en la fisiopatología de la EM<sup>48,49</sup>.

Esta molécula participa críticamente en muchos aspectos del desarrollo de las células B, incluyendo su proliferación, maduración, diferenciación, apoptosis y migración celular mediante unos complejos mecanismos<sup>50</sup>, lo que la convierte en un buen objetivo terapéutico para tratar la enfermedad. Se encuentra en la cascada de señalización del receptor de linfocitos B, aunque también está involucrado en otras vías de señalización en estas células, incluido el receptor de quimiocinas, el receptor tipo toll y el receptor Fc<sup>49</sup>.

Parece ser que, una importante limitación de los TME actuales para prevenir la progresión de la EM, es su reducida capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), alcanzar el SNC y ejercer aquí su acción sobre las células que promueven las lesiones inflamatorias. Por ello, se han puesto en el foco de ensayos clínicos pequeñas moléculas, como lo son los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iTKB), que puedan actuar en sangre periférica y que sí puedan traspasar esta barrera y desempeñar su función en el SNC modulando las células inmunitarias<sup>51,52,53</sup>. Además, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, a pesar de reducir notablemente las recaídas y retrasar la progresión de la enfermedad en EMRR, producen un agotamiento duradero de los linfocitos B y, con ello, un mayor riesgo de infecciones. Los iTKB actúan sobre vías más restringidas funcionalmente, reduciendo este riesgo<sup>55</sup>.

Con todo ello, los iTKB actúan a nivel de los procesos descritos anteriormente, destacando su mayor importancia en la disminución de la respuesta inflamatoria mediada por los linfocitos B. En la imagen adjunta quedan nombrados algunas otras acciones que llevan a cabo estos moduladores de la actividad de las células del sistema inmune, tales como la reducción de la expresión de integrinas y receptores de quimiocinas limitando la infiltración de células inflamatorias en el SNC, la disminución de la secreción de citoquinas por parte de la microglía, o la menor activación y diferenciación de monocitos y macrófagos<sup>56</sup>.

**Figura 3.** Procesos que pueden ser afectados por la inhibición de la tirosina quinasa de Bruton. [TKB = tirosina quinasa de Bruton, BCR = receptor de linfocitos B, FcyR = receptor Fc, MS = EM<sup>56</sup>].



Los iTKB son utilizados actualmente en diferentes tipos de neoplasias<sup>57</sup>. Como tratamiento para la EM aún no han sido aprobados; se están probando en ensayos clínicos a nivel mundial para diferentes fenotipos de EM. Son moléculas prometedoras en desarrollo dirigidas principalmente a la mejora del abordaje de la progresión de la enfermedad<sup>56</sup>. A continuación, se hará una revisión de los ensayos clínicos más avanzados de varios de estos fármacos.

## **2. OBJETIVO**

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la posible utilidad terapéutica de los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton en la esclerosis múltiple.



### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 Diseño

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando las bases de datos MEDLINE y ClinicalTrials.gov.

#### 3.2 Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se realizó una búsqueda generalizada en MEDLINE en relación a la esclerosis múltiple y su etiología, epidemiología y patogenia. Los artículos obtenidos en esta primera búsqueda ofrecían una visión general acerca de esta enfermedad, los diferentes fenotipos y sus posibles factores desencadenantes, por lo que fueron utilizados para redactar la introducción de este trabajo. La ecuación de búsqueda empleada fue la siguiente: ("*Multiple Sclerosis*"[MeSH Terms] AND "*multiple sclerosis/etiology*"[MeSH Terms] AND "*multiple sclerosis/epidemiology*"[MeSH Terms] AND "*multiple sclerosis/pathology*"[MeSH Terms]). Se usaron los filtros siguientes: *in the last 5 years* y *Humans*. No se especificó el tipo de estudio, ya que la finalidad de esta parte inicial era obtener una idea global.

Con el objetivo de definir el mecanismo de acción de los fármacos tratados en este estudio, los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, se realizó la siguiente búsqueda en MEDLINE: ("*agammaglobulinaemia tyrosine kinase/antagonists and inhibitors*"[MeSH Terms]), añadiendo los filtros: *in the last 5 years* y *Humans*.

A continuación, se llevó a cabo una búsqueda más específica sobre la acción de los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton en la esclerosis múltiple. Para ello, se empleó en MEDLINE la ecuación ("*Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase*"[MeSH Terms] AND "*Multiple Sclerosis*"[MeSH Terms]) usando los filtros *in the last 5 years*, *Clinical Trial* y *Humans*. Para recabar más información acerca de ensayos clínicos en desarrollo en los cuales se estudia estos fármacos, se utilizó también la base de datos ClinicalTrials.gov, rellenando la información *Status: All studies*, *Condition or disease: Multiple Sclerosis* y *Other terms: Bruton's tyrosine kinase inhibitor*, y aplicando el filtro: *Study type: Interventional (Clinical Trial)*.

Asimismo, se utilizaron referencias incluidas en los artículos seleccionados en las dos primeras ecuaciones, por lo que algunos trabajos usados no tienen su origen en las ecuaciones de búsqueda empleadas.

### 3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Respecto a la búsqueda realizada en primer lugar, se seleccionaron todos los artículos que versaban sobre la esclerosis múltiple y sus rasgos generales. Referente a la segunda ecuación, se excluyeron todos aquellos artículos que trataban sobre el papel la tirosina quinasa de Bruton en otras afecciones diferentes a la esclerosis múltiple. En cuanto a la ecuación de búsqueda principal, se trató de incluir aquellos estudios que pretendían dilucidar la eficacia en los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton frente a placebo en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Igualmente, los estudios en los que se evaluaba la seguridad de estos fármacos, y en los que se comparaba su eficacia con la de otros fármacos tradicionales usados en la terapéutica de esclerosis múltiple, también fueron incorporados a esta revisión.

### 3.4 Extracción de datos

Tras realizar la búsqueda principal en MEDLINE con las palabras clave “*Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase*” y “*Multiple Sclerosis*” aplicando los filtros *in the last 5 years*, *Clinical Trial* y *Humans*, se extrajeron un total de 3 artículos considerados potencialmente elegibles. Todos ellos se utilizaron para realizar esta revisión, ya que cumplían con los criterios de inclusión. Por otra parte, la búsqueda realizada en ClinicalTrials.gov, con el fin de obtener ensayos clínicos que aun estén en desarrollo y no se hayan publicado artículos sobre ellos, sirvió para añadir otros 7 estudios más a este trabajo. Uno de los artículos obtenidos a partir de MEDLINE coincidía con un ensayo clínico presente en ClinicalTrials.gov, y los otros dos restantes hacían referencia a otro ensayo clínico de esta base de datos; en estos casos, se combinó la información proporcionada en ambas plataformas para conseguir un mayor valor (figura 4).



**Figura 4.** Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda junto con los criterios de inclusión y exclusión, y la selección final de los estudios empleados en esta revisión bibliográfica.

#### 4. RESULTADOS

En el ensayo clínico llevado a cabo por Reich y colaboradores<sup>58,61</sup>, el objetivo principal fue determinar la relación dosis-respuesta de SAR442168 (tolebrutinib) para reducir el número de nuevas lesiones cerebrales activas en pacientes con EM recidivante (EMRR o EMPS recurrente). Los objetivos secundarios fueron la evaluación de la eficacia del tolebrutinib en la actividad de la enfermedad, y la valoración de la seguridad y tolerabilidad del mismo.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, de fase 2b, con un modelo de asignación cruzada, doble ciego (participantes e investigadores) y controlado con placebo, con una duración de 24 semanas incluyendo un período de detección de 4 semanas, un período de tratamiento de 16 semanas y un período de seguimiento de hasta 4 semanas. Se propuso a los participantes que, tras completar las semanas de tratamiento, se incorporaran a un estudio de eficacia y seguridad de extensión a largo plazo.

El estudio se realizó en 44 centros en 10 países diferentes. Al comienzo, 168 pacientes fueron examinados, de los cuales 38 no se incluyeron en el ensayo principalmente porque no cumplieron los criterios de inclusión. Por lo que, finalmente, 130 participantes en total fueron aleatorizados y tratados.

Se incluyeron pacientes con edad entre 18 y 55 años, diagnosticados con EM recidivante y habiendo sufrido al menos 1 recaída en el año anterior, o 2 o más recaídas en los últimos 2 años, o 1 o más lesiones cerebrales resaltadas con gadolinio en una resonancia magnética antes de la detección y en los 6 meses anteriores.

Además, se establecieron otros criterios de inclusión relacionados con la vida sexual de los participantes. Las mujeres estudiadas debían haber utilizado un método de doble anticoncepción, que incorporara un método de alta efectividad, desde su inclusión en el estudio y hasta 2 meses después de la última administración de dosis (exceptuando casos de esterilización al menos 3 meses antes o postmenopausia). Los participantes masculinos que tuvieran parejas con potencial de maternidad debían aceptar el uso de un método anticonceptivo doble (preservativo en combinación con un dispositivo intrauterino o anticonceptivo hormonal), los que tuvieran parejas en gestación debían usar preservativo, y ningún hombre pudo donar esperma, desde la inclusión hasta 3 meses posteriores a la última dosificación. A todo ello se le

suma la firma de un consentimiento informado por escrito por parte de los participantes.

Se excluyeron del estudio los pacientes diagnosticados con EMPP o con EMPS no recurrente, aquellos que tuvieran contraindicada la resonancia magnética o el uso de preparaciones basadas en gadolinio para mejorar el contraste de las imágenes obtenidas mediante esta prueba, los que mostraron una recaída durante los 30 días anteriores a la aleatorización, o los que habían sido medicados para la EM dentro de un período de tiempo especificado. Igualmente, quedaron fuera del ensayo los pacientes que padecieran una lesión hepática, o un trastorno hemorrágico o disfunción plaquetaria, o antecedentes o presencia de enfermedades concomitantes significativas, entre otros criterios. Las embarazadas o lactantes tampoco fueron incluidas.

El proceso de aleatorización se realizó en dos pasos: primero se dividió a los 130 participantes en dos cohortes, y luego cada cohorte se subdividió en cuatro brazos de dosificación (5, 15, 30 y 60 mg de SAR442168 diarios) quedando finalmente ocho subgrupos.

A los participantes incluidos en la cohorte 1 se les administró el fármaco por vía oral una vez al día durante las 12 primeras semanas (una dosis u otra dependiendo del subgrupo), pasando a la toma de placebo vía oral una vez al día durante las 4 semanas siguientes. A los participantes incluidos en la cohorte 2 se les administró en primer lugar el placebo por vía oral una vez al día durante las primeras 4 semanas, y luego cambiaron a la respectiva dosis del fármaco por vía oral una vez al día durante las 12 semanas posteriores. Durante este periodo de tratamiento, solo un paciente abandonó el estudio; sin embargo, se realizó un análisis por intención de tratar, añadiendo a este sujeto al análisis final.

Los resultados para cumplir el objetivo primario se midieron con la evaluación de imágenes por resonancia magnética cerebral tras las 12 semanas de tratamiento con SAR442168, teniendo en cuenta el número de nuevas lesiones en T1 realizadas con gadolinio.

Se crearon cinco grupos para medir estos resultados y llevar a cabo un análisis estadístico comparativo: un grupo formado por todos los participantes de la cohorte 2 que recibieron placebo (solo hasta la cuarta semana de tratamiento) usado como grupo control, el cual se comparó con los cuatro grupos

restantes, cada uno compuesto por los participantes de la cohorte 1 y 2 que fueron tratados con la misma dosis (5, 15, 30 o 60 mg del fármaco).

Las imágenes por resonancia magnética mostraron una relación dosis-respuesta entre el tolebrutinib y el número de nuevas lesiones cerebrales realizadas con gadolinio; se produjo una reducción relativa de las lesiones con el aumento de la dosis en comparación con el placebo, con un intervalo de confianza (CI) del 95%. El efecto máximo se observó con la dosis de 60 mg, que se correspondió con una reducción relativa ajustada de nuevas lesiones del 85% (IC del 95%) en comparación con el grupo placebo. La media junto con su desviación estándar (DE) del número observado de lesiones para la dosis de 60 mg de fármaco fue de  $0,13 \pm 0,43$  en comparación con  $1,03 \pm 2,50$  para el placebo. Además, el análisis estadístico comparativo placebo - SAR442168 60 mg fue estadísticamente significativo (valor  $P < 0,05$ ). En la siguiente tabla se muestran los resultados (tabla 1).

**Tabla 1.** Número de lesiones cerebrales nuevas realizadas con gadolinio observadas por resonancia magnética T1 tras la administración de placebo y tras el tratamiento con diferentes dosis de SAR442168<sup>58,61</sup>.

Título del grupo	Cohorte 2: grupo placebo	Cohortes 1 y 2: 5 mg SAR442168	Cohortes 1 y 2: 15 mg SAR442168	Cohortes 1 y 2: 30 mg SAR442168	Cohortes 1 y 2: 60 mg SAR442168
Nº participantes	59	31	31	33	31
Nº lesiones [Media (DE)]	1,03 (2,50)	1,39 (3,20)	0,77 (1,48)	0,76 (3,331)	0,13 (0,43)

Asimismo, también se evaluaron los objetivos secundarios planteados inicialmente. Se estudió el número de lesiones T2 nuevas o en aumento mediante el mismo método descrito anteriormente, obteniendo de nuevo una relación dosis-respuesta. El efecto máximo lo volvió a mostrar la dosis de 60 mg de fármaco, con una reducción relativa del 89% (IC del 95%) en la media  $\pm$  DE del número de lesiones versus placebo (tabla 2), que fue estadísticamente significativo.

**Tabla 2.** Número de lesiones T2 nuevas o en aumento tras la administración de placebo y tras el tratamiento con diferentes dosis de SAR442168<sup>58,61</sup>.

<b>Título del grupo</b>	<b>Cohorte 2: grupo placebo</b>	<b>Cohortes 1 y 2: 5 mg SAR442168</b>	<b>Cohorte 1 y 2: 15 mg SAR442168</b>	<b>Cohortes 1 y 2: 30 mg SAR442168</b>	<b>Cohortes 1 y 2: 60 mg SAR442168</b>
<b>Nº participantes</b>	59	31	31	33	31
<b>Nº lesiones [Media (DE)]</b>	2,12 (5,16)	1,90 (3,97)	1,32 (1,83)	1,30 (4,90)	0,23 (0,62)

El número total de lesiones T1 realizadas con gadolinio tras el tratamiento también fueron estudiadas. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Los eventos adversos relacionados con el medicamento también fueron evaluados para valorar su seguridad y tolerabilidad. Se diferenció entre eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), definidos como cualquier signo, síntoma o enfermedad involuntarios asociados al uso del medicamento, y eventos adversos graves emergentes del tratamiento (EAGET), definidos como cualquier situación médica que, a cualquier dosis, conlleva una amenaza para la vida, una hospitalización o, incluso, la muerte.

Se tuvo en cuenta las primeras 4 semanas de tratamiento con el fármaco en la cohorte 1 a las diferentes dosis, y se compararon con las primeras cuatro semanas de administración de placebo a los participantes totales de la cohorte 2. Se observó porcentajes de incidencia de EAET entre 12,5% y 34,8% en los diferentes grupos (dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis fueron de los más frecuentes), y ningún EAGET. También se analizaron las 12 semanas de tratamiento completo para cada dosis combinando las cohortes 1 y 2, obteniendo porcentajes de incidencia de EAET aproximadamente del 50%, y únicamente un caso de los 130 participantes sufrió un EAGET con la dosis de 60 mg de tolebrutinib.

Finalmente, se evaluó la aparición de anomalías individuales clínicamente relevantes en pruebas de laboratorio (hematología, química y análisis de orina), signos vitales y electrocardiogramas que pudieron interrumpir el tratamiento.

Ningún participante desarrolló este tipo de evento adverso relacionado con el fármaco.

En otro ensayo clínico llevado a cabo por Montalban y colaboradores<sup>59,60,62</sup>, el objetivo fue determinar la seguridad, eficacia, tolerabilidad, farmacocinética y la actividad biológica del fármaco M2951 o evobrutinib, otro iTKB, en pacientes con EM recidivante.

Se trata de un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, con modelo de asignación paralela, el cual se desarrolló en 56 centros de Europa y Rusia.

Consiste en un periodo de tratamiento activo de 24 semanas y un periodo de extensión ciego de otras 24 semanas controlados por placebo, los cuales ya han tenido lugar, y un tercer periodo de extensión abierto u “open-label extension period” de 96 semanas que aún está activo, en el cual se usa el fármaco Tecfidera® (dimetilfumarato) como control activo. Las medidas de los resultados primarios y secundarios se analizaron solo para el periodo de tratamiento activo y para el periodo de extensión ciego. La etapa de extensión abierta aún no ha proporcionado resultados, lo cual se espera que se haga pronto.

Para ser incluidos en el estudio, los participantes debían tener entre 18 y 65 años, haber sido diagnosticados de EM recidivante (EMRR o EMPS con recaídas superpuestas) y haber sufrido 1 o más recaídas durante los 2 años anteriores con 1 recaída el año anterior a la aleatorización o al menos 1 lesión T1 resaltada con gadolinio en los 6 meses anteriores a la aleatorización. Además, debían de tener una puntuación ampliada de no más de 6 en la escala expandida del estado de discapacidad o EDSS (0 se corresponde con nula discapacidad y 10 con la muerte). Las mujeres en edad fértil deben haber usado un método anticonceptivo de barrera en combinación con uno altamente efectivo antes de la aleatorización, durante el ensayo y durante 90 días después de la última dosis. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Los criterios de exclusión clave fueron el diagnóstico de EM progresiva (primaria o secundaria) sin recaídas superpuestas, duración de la enfermedad mayor a 15 años con una puntuación de 2 o menos en la EDSS, y exposición a dimetilfumarato en los 6 meses anteriores a la aleatorización.

Tras el proceso de aleatorización, los participantes se asignaron a uno de los 5 grupos creados en proporciones iguales, cada uno tratado vía oral de una manera diferente durante las primeras 24 semanas de tratamiento activo: placebo, evobrutinib 25 mg una vez al día, evobrutinib 75 mg una vez al día, evobrutinib 75 mg dos veces al día, y Tecfidera® 120 mg dos veces al día durante los primeros 7 días seguido de 240 mg dos veces al día hasta la semana 24. Durante las siguientes 24 semanas pertenecientes al periodo de extensión ciego, todo el tratamiento se mantuvo excepto en el grupo placebo, en el cual se sustituyó el placebo por una dosis diaria de evobrutinib de 25 mg. Hubo un periodo de seguimiento de seguridad durante las 4 semanas siguientes a la semana 48.

Varios participantes abandonaron el estudio por diversas causas, pero al efectuar un análisis por intención de tratar modificado, aquellos que fueron aleatorizados, tratados con al menos una dosis de fármaco/placebo y estudiados con al menos una resonancia magnética al inicio y posterior, se incluyeron en los diferentes análisis llevados a cabo (261 pacientes se analizaron de los 267 aleatorizados).

Con el fin de alcanzar el objetivo primario del ensayo, se evaluó el número total de lesiones T1 realizadas con gadolinio, utilizando imágenes tomadas por resonancia magnética, entre la semana 12 y la 24 del periodo de tratamiento activo. Para ello, se comparó el grupo que había sido tratado con placebo durante las primeras 24 semanas versus el resto de grupos tratados con las diferentes dosis de evobrutinib (25 mg una vez al día, 75 mg una vez al día y 75 mg dos veces al día). Se observó una relación dosis-respuesta entre el evobrutinib y el número total de lesiones T1 realizadas con gadolinio, mostrando una reducción relativa de estas lesiones en comparación con el placebo (tabla 3). Con una dosis de 25 mg de fármaco una vez al día la media y su DE de lesiones totales fue de  $4,06 \pm 8,024$  y con una dosis de 75 mg una vez al día fue de  $1,69 \pm 4,93$ . Con la dosis de 75 mg dos veces al día se observó un efecto máximo con un valor de  $1,15 \pm 3,702$  frente a un valor de  $3,85 \pm 5,436$  para el placebo, llegando a alcanzar aproximadamente una reducción relativa del 70% de las lesiones T1 totales. Para las dosis de 75 mg de fármaco (una única toma y doble toma al día) se consiguió unos datos estadísticamente significativos (valor P = 0,0015 y valor P = 0,0313, respectivamente).

El grupo tratado con el fármaco Tecfidera® (54 participantes analizados) también se estudió el número de lesiones T1 totales resaltadas con gadolinio, resultando una media y DE de  $4,78 \pm 22,045$ . Sin embargo, este grupo no se añadió en el análisis estadístico comparativo frente al grupo placebo.

**Tabla 3.** Número total de lesiones T1 realizadas con gadolinio tras la administración de placebo y diferentes dosis de evobrutinib durante las semanas 12 y 24 del periodo de tratamiento activo<sup>59,62</sup>.

Título del grupo	Sustancia placebo	Evobrutinib 25 mg 1 vez al día	Evobrutinib 75 mg 1 vez al día	Evobrutinib 75 mg 2 veces al día
Nº participantes	53	50	51	53
Nº lesiones [Media (DE)]	3,85 (5,436)	4,06 (8,024)	1,69 (4,93)	1,15 (3,702)

Por otra parte, también se contabilizó el número de recaídas en cada grupo a las 24 semanas de tratamiento. En el grupo placebo tuvieron lugar 9 recaídas, en el grupo de evobrutinib 25 mg una vez al día fueron 13, 3 en el grupo de evobrutinib 75 mg diario, 2 en el grupo de evobrutinib 75 mg 2 veces al día y 5 en el grupo de dimetilfumurato. En comparación con el grupo placebo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa (valor  $P > 0,05$ ) en la tasa de recaídas anualizada (TRA) de los diferentes grupos tratados con evobrutinib, aunque se mostrara una reducción relativa con el aumento de dosis de evobrutinib. Todo ello queda reflejado en la tabla 4.

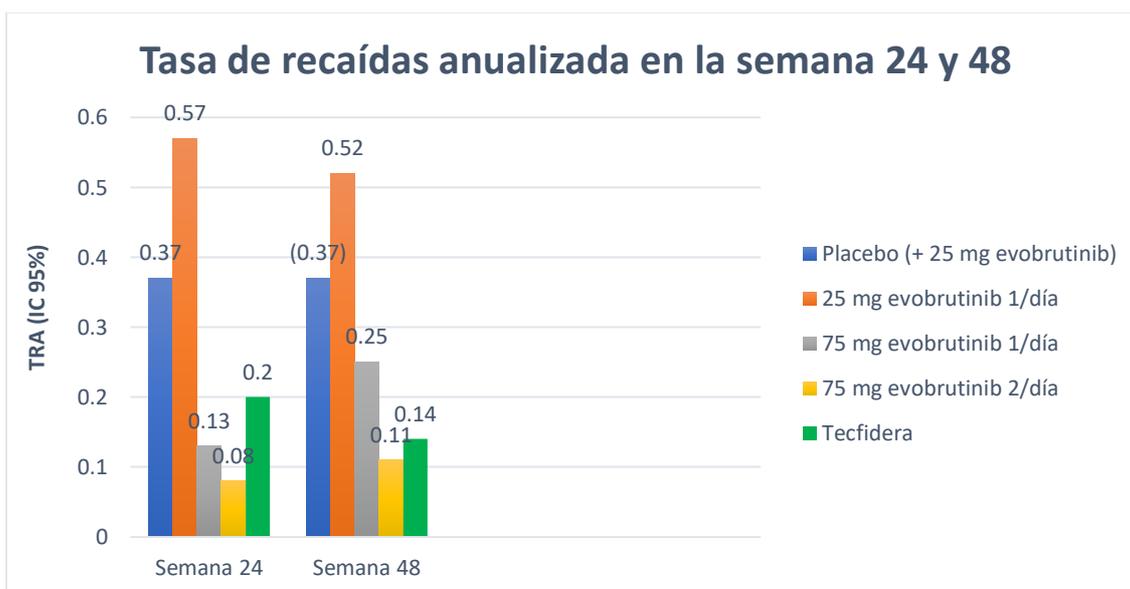
En el grupo tratado con el fármaco Tecfidera® hubo 5 recaídas, con una tasa de recaídas anualizada, junto con su IC del 95%, de 0,20 (0,06 a 0,47). Sin embargo, estos resultados no se incluyeron en el análisis comparativo.

**Tabla 4.** Número y tasa de recaídas anualizada en cada grupo en la semana 24<sup>59,62</sup>.

Título del grupo	Sustancia placebo	Evobrutinib 25 mg 1 vez al día	Evobrutinib 75 mg 1 vez al día	Evobrutinib 75 mg 2 veces al día
Nº participantes	53	50	51	53
Nº recaídas	9	13	3	2
TRA (IC del 95%)	0,37 (0,17 a 0,70)	0,57 (0,30 a 0,97)	0,13 (0,03 a 0,38)	0,08 (0,01 a 0,30)

La TRA también se evaluó en la semana 48 del estudio, obteniendo valores (IC al 95%) de 0,37 (0,21 a 0,59) para el grupo placebo sustituido posteriormente por evobrutinib, 0,52 (0,33 a 0,78) en el grupo de evobrutinib 25 mg diario, 0,25 (0,12 a 0,44) para el grupo de evobrutinib 75 mg una vez al día, y 0,11(0,04 a 0,25) en el grupo de evobrutinib 75 mg dos veces al día. El grupo tratado con Tecfidera®, con un resultado de 0,14 (0,06 a 0,29), tampoco se incluyó en el análisis comparativo con placebo. En la figura 5 se compara los diferentes valores de TRA obtenidos en las semanas 24 y 48, observándose una leve disminución únicamente con la toma de evobrutinib 25 mg diario.

**Figura 5.** Comparación de la TRA de los diferentes grupos en la semana 24 y 48<sup>59,62</sup>.



El porcentaje de participantes que no sufrieron ninguna recaída hasta la semana 24 de tratamiento fueron del 77% en el grupo placebo, 74% en el grupo evobrutinib 25 mg 1 vez al día, 88% en el grupo evobrutinib 75 mg 1 vez al día, 87% en el grupo evobrutinib 75 mg 2 veces al día, y 89% en el grupo tratado con dimetilfumarato (este último no se añadió al análisis frente a placebo). Sin embargo, en comparación con el placebo, no fueron resultados estadísticamente significativos (valor  $P > 0,05$ ).

Igualmente, se midió si hubo algún cambio en la EDSS desde el inicio del ensayo en la semana 24 y en la 48. La variación media fue nula en los cinco grupos.

La cantidad total de lesiones T2 nuevas o en ampliación mediante imágenes por resonancia magnética en la semana 24 también se estudió. Se observó una reducción relativa estadísticamente significativa (valor  $P < 0,05$ ) con la dosis de evobrutinib 75 mg 2 veces al día frente a placebo; un valor medio, con su DE, de 2,19 (4,719) versus un valor de 5,96 (6,994), respectivamente, conllevando una reducción relativa del 63%. Esta respuesta fue más acentuada en este grupo que en el resto tratados con evobrutinib.

Para evaluar el perfil de seguridad del fármaco, se realizaron diversos análisis relacionados con los posibles eventos adversos que se desarrollaron, incluyendo en ellos a los participantes que habían recibido al menos una dosis de evobrutinib, placebo o Tecfidera®.

En primer lugar, se evaluó el número de participantes con EAET y EAGET hasta la semana 52 (semana 48 junto con 4 semanas del periodo de seguimiento de seguridad) en los grupos de participantes anteriores, y se incluyó también el grupo tratado con placebo durante las 24 primeras semanas y con evobrutinib 25 mg diario las siguientes 24 semanas. Se obtuvo unos porcentajes de incidencia de EAET entre el 40% y el 65%, aproximadamente, en los diferentes grupos de pacientes. La tasa más elevada de EAGET (7%) se le otorgó al grupo tratado con evobrutinib 75 mg dos veces al día, ya que el resto mostró tasas alrededor de 4%. Ningún participante desarrolló cambios clínicamente significativos en los signos vitales y los ECG, y no hubo defunciones provocadas por eventos adversos.

Los eventos adversos de cualquier grado observados con mayor frecuencia que se asociaron con evobrutinib fueron nasofaringitis y aumento en

los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (ASP) y lipasa. Los pacientes con niveles incrementados de ALT y AST fueron asintomáticos, y las elevaciones eran reversibles. El porcentaje de pacientes que desarrollaron infecciones fue mayor en el caso del grupo placebo-evobrutinib 25 mg y grupo evobrutinib 25 mg (30% y 33%, respectivamente) frente al resto de grupos.

Las concentraciones séricas absolutas de inmunoglobulinas (Ig) A, G y M fueron medidas al inicio, en la semana 4, 16 y 24, mostrando una reducción en cada grupo de tratamiento conforme pasa el tiempo solo en el caso de la IgM. Tras medir la cantidad de linfocitos B a la semana 24 en cada grupo tratado con evobrutinib y compararla con el grupo placebo, se observó un porcentaje similar (entre 4% y 6%) de pacientes que pasaron de tener un recuento linfocítico normal a uno disminuido (linfopenia de grado 1). El 2% de los pacientes en el grupo medicado con evobrutinib 75 mg dos veces al día progresó de linfopenia grado 1 a grado 2. En el grupo tratado con Tecfidera®, el porcentaje de pacientes con una variación de recuento de linfocitos de normal a disminuido fue del 19,6% a linfopenia grado 1 y del 13,7% a linfopenia grado 2.

Finalmente, la interrupción del ensayo provocada por eventos adversos asociados a un fármaco administrado fue más frecuente en los grupos de evobrutinib 75 mg una vez al día (11%) y evobrutinib 75 mg dos veces al día (13%). La mayor parte de estas fue debido a elevaciones de los niveles de ALT, ASP y lipasa en pacientes medicados con evobrutinib.

El resto de los ensayos clínicos disponibles en la base de datos ClinicalTrials.gov aún no cuentan con resultados publicados. La mayoría de ellos se encuentran activos, y uno de ellos está en la fase de “recruitment” o reclutamiento, que consiste en la divulgación de la necesidad de incorporar participantes al estudio. Así, en este trabajo se van a presentar los principales objetivos y las características a destacar de estos ensayos clínicos en desarrollo (tabla 5).

**Tabla 5.** Resumen de los diferentes ensayos clínicos publicados en ClinicalTrials.gov que aún no tienen resultados publicados.

Nombre del ensayo	Fase	Fenotipo de EM	iTKB estudiado	Diana principal	Publicación estimada de resultados
<b>NCT04742400</b>	2	Cualquiera	Tolebrutinib	Lesiones inflamatorias crónicas	Diciembre 2025
<b>GEMINI 2</b>	3	EM recidivante	Tolebrutinib	Eficacia vs Teriflunomida	Agosto 2023
<b>GEMINI 1</b>	3	EM recidivante	Tolebrutinib	Eficacia vs Teriflunomida	Septiembre 2023
<b>PERSEUS</b>	3	EMPP	Tolebrutinib	Progresión de la discapacidad	Agosto 2024
<b>HERCULES</b>	3	EMPSNR	Tolebrutinib	Progresión de la discapacidad	Agosto 2024

El ensayo con identificador NCT04742400<sup>63</sup> se trata de un ensayo clínico no aleatorizado de fase 2, con modelo de asignación paralela, sin enmascaramiento y de una duración total estimada de 5 años. Su objetivo principal reside en evaluar la capacidad del inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, tolebrutinib, administrado por vía oral, para eliminar la inflamación de las lesiones cerebrales crónicas en la EM.

Están siendo estudiados 16 participantes con EM diagnosticada y que están en tratamiento modificador de la enfermedad estable con terapia de anticuerpos anti-CD20 habiendo tomado su última dosis dentro de los 6 meses anteriores al inicio del estudio, tienen al menos una lesión de borde paramagnético en imágenes por resonancia magnética, y no han desarrollado nuevas lesiones de materia blanca. Son tratados con una dosis de 60 mg/día de tolebrutinib durante 48 semanas, y 7 de ellos progresarán a una dosis de 120 mg/día desde la semana 48 hasta la 96; todos ellos formando la cohorte A. Otros 10 participantes nuevos en tratamiento con fármacos anti-CD20, que compondrán la cohorte B, iniciarán el tratamiento con una dosis de 120 mg/día de tolebrutinib. También se formará un grupo de 10 pacientes que permanecerán únicamente en la terapia anti-CD20.

La finalidad primaria será evaluar los efectos de 120 mg/día de tolebrutinib durante 48 semanas en el borde paramagnético de las lesiones de la sustancia blanca crónicamente inflamadas identificadas al inicio del ensayo. Secundariamente, se analizará la seguridad y tolerabilidad de tolebrutinib en cada cohorte.

Se estima que la fecha final de recopilación de datos para la medida del resultado principal será en diciembre de 2025.

“GEMINI 2”<sup>64</sup>, con identificador NCT04410991, se trata de un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, con modelo de asignación paralela que se inició en junio de 2020 y en el que se incluyeron 900 participantes totales.

Tiene como objetivo principal evaluar la eficacia del fármaco SAR442168 (tolebrutinib) administrado diariamente vía oral en comparación con el uso de teriflunomida (Aubagio®) vía oral en dosis diarias de 14 mg, midiendo la tasa de recaídas anualizada en participantes con fenotipos recurrentes de EM. Por otra parte, busca valorar la eficacia de tolebrutinib frente a la teriflunomida en la progresión de la discapacidad, en las lesiones cerebrales observadas por resonancia magnética, en el rendimiento cognitivo y en la calidad de vida. La seguridad y tolerabilidad de tolebrutinib, y su farmacodinámica también serán estudiadas.

Para ello, se han creado dos brazos de estudio. Uno de ellos está formado por participantes que son tratados con una dosis de tolebrutinib una vez al día en combinación con una dosis diaria de placebo para que coincida con el comprimido de teriflunomida. El otro grupo será medicado con una dosis diaria de 14 mg de teriflunomida junto con una dosis de placebo al día para que coincida con el comprimido de tolebrutinib. La duración del tratamiento es de 18 a 36 meses, aproximadamente.

La fecha estimada de finalización del estudio es en agosto de 2023, cuando ya se habrán recopilado todos los datos finales para la medida de los resultados primarios y secundarios.

Otro estudio muy similar al anterior también se está llevando a cabo: “GEMINI 1”<sup>65</sup>, con identificador NCT04410978. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, con modelo de asignación paralela, que tuvo su comienzo en junio de 2020 y en el cual se incorporaron 900 participantes.

Posee características casi idénticas a “GEMINI 2”. Únicamente varía en el aspecto de los objetivos secundarios a alcanzar, ya que se ha añadido a los nombrados anteriormente la evaluación de la farmacocinética poblacional de SAR442168, sus metabolitos relevantes y su relación con la eficacia y la seguridad.

Los grupos de tratamiento son los mismos: un grupo tratado con una dosis diaria vía oral de tolebrutinib en combinación con una dosis de placebo diaria que sea de igual apariencia al comprimido de teriflunomida, y el otro grupo tratado con 14 mg de teriflunomida vía oral una vez al día unido a una dosis de placebo diaria vía oral con la apariencia del comprimido de tolebrutinib.

La duración del tratamiento coincide (de 18 a 36 semanas), y la fecha estimada de conclusión del ensayo es en septiembre de 2023.

“PERSEUS”<sup>66</sup>, con identificador NCT04458051, es otro nuevo ensayo que se inició en agosto de 2020 y cuyo estado actual es el de reclutamiento (se espera una inscripción de participantes alrededor de 990). Se trata de un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, con modelo de asignación paralela.

La finalidad principal es la determinación de la eficacia de SAR442168 (tolebrutinib) versus placebo a la hora de retrasar la progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple progresiva primaria. Por ello, se incluirán en este estudio pacientes con EMPP diagnosticada además de una puntuación en la EDSS entre 2 y 6,5 puntos. Asimismo, como objetivos complementarios se evaluará la eficacia de tolebrutinib frente a placebo en los criterios de valoración clínicos, las lesiones por imágenes de resonancia magnética, la función física, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida. También se estudiará la tolerabilidad y seguridad del fármaco, su farmacocinética poblacional en EMPP y su relación con la eficacia y seguridad, y su farmacodinámica.

Para llevarlo a cabo, se agruparán a los participantes en dos brazos de ensayo. El primero será tratado con una dosis, aún por determinar, oral de tolebrutinib al día que se comparará con el segundo, al que se le administrará

una dosis de placebo diaria igual al comprimido de tolebrutinib. La etapa de tratamiento tendrá una extensión de 24 a 48 meses.

Se estima que este ensayo clínico finalice en agosto de 2024, dando así los resultados a valorar.

Por último, “HERCULES”<sup>67</sup> es el nombre otorgado a un ensayo clínico que tiene como identificador NCT04411641 y que se encuentra activo. Es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, de diseño paralelo, que dio comienzo en septiembre de 2020.

El objetivo principal es evaluar la eficacia del fármaco SAR442168 o tolebrutinib para retrasar la progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple progresiva secundaria no recurrente (EMPSNR) en comparación con placebo. Igualmente, se valorará la eficacia del fármaco frente a placebo en la valoración clínica, las lesiones por imágenes obtenidas por resonancia magnética, el rendimiento cognitivo, la función física y la calidad de vida. La seguridad y tolerabilidad, la farmacocinética poblacional junto con sus metabolitos más destacables en la EMPSNR y su relación con la seguridad y eficacia, y la farmacodinámica también será estudiado.

Los 1131 participantes que fueron inscritos en el ensayo, todos ellos con un diagnóstico de EMPSNR, se dividieron aleatoriamente en dos grupos de tratamiento. Un grupo es tratado con una dosis de tolebrutinib por vía oral una vez al día, que se comparará con el otro grupo basado en el placebo (se administra una dosis de placebo vía oral una vez al día de igual apariencia al comprimido de tolebrutinib). La duración de la etapa de tratamiento consistirá entre 24 y 48 meses, aproximadamente.

Se espera que los datos obtenidos para medir los resultados del ensayo se encuentren disponibles en agosto de 2024.

## 5. DISCUSIÓN

Los resultados proporcionados por los diferentes ensayos clínicos utilizados para llevar a cabo esta revisión bibliográfica invitan a deducir que los iTKB, en concreto el tolebrutinib y el evobrutinib, son fármacos con capacidad para disminuir la progresión de diferentes fenotipos de esclerosis múltiple.

Tanto en el estudio llevado a cabo por Reich y colaboradores<sup>58,61</sup> como el estudio realizado por Montalban y cols.<sup>60,62</sup>, se compara el iTKB a diferentes dosis frente a placebo. Un punto que podría ayudar en el desarrollo de estos novedosos fármacos sería confrontar la eficacia de estos con la de diferentes fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la EM, para así valorar las ventajas que podrían conllevar. Esto último está siendo estudiado en el estudio de Montalban y cols.<sup>59,60,62</sup>, con la comparación del evobrutinib frente a Tecfidera® (dimetilfumarato).

En el estudio de Reich y cols.<sup>58,61</sup> se ha demostrado que el tolebrutinib disminuye el número de lesiones cerebrales T1 nuevas y lesiones cerebrales T2 nuevas y en aumento de forma dosis-dependiente versus placebo en pacientes con EMRR y EMPS recurrente. La administración de la dosis más alta, 60 mg, alcanzó una reducción relativa de hasta un 90%, aproximadamente.

Montalban y cols.<sup>59,60,62</sup> evaluaron la eficacia de distintas dosis de evobrutinib, en una o dos tomas al día, para reducir el número total de lesiones cerebrales T1 en pacientes con EMRR y EMPS con recaídas superpuestas. Se observó de nuevo una disminución relativa de lesiones dependiente de dosis en comparación con placebo. Evobrutinib (75 mg dos veces al día) mostró una reducción relativa considerable, de alrededor del 70%. El evobrutinib también produjo un descenso en el número de lesiones cerebrales T2 nuevas o en aumento y en el número de recaídas; en ambas situaciones, la dosis de 75 mg administrada dos veces al día expuso un efecto notablemente más acentuado que el resto de dosis.

Respecto a los eventos adversos relacionados con el tratamiento pautado en ambos estudios, no tuvieron un gran impacto negativo. Tanto el tolebrutinib como el evobrutinib mostraron una incidencia similar de efectos adversos (50% y 40-65%, aproximada y respectivamente). La mayoría fueron leves, y se observaron muy pocos eventos adversos graves; sin embargo, los participantes tratados con evobrutinib exhibieron un incremento, aunque no muy notable, del

número de estos eventos adversos de mayor importancia además de alguna linfopenia, dando a entender un posible perfil de seguridad mejorado para el tolebrutinib (solo un participante desarrolló un evento adverso grave).

Por otro lado, los diversos ensayos en curso (la gran mayoría en fase 3), que aún no han publicado resultados, se espera que arrojen más luz al posible uso de los iTKB en la terapéutica de la EM. En uno de ellos se está examinando la capacidad del tolebrutinib para reducir las lesiones crónicas inflamadas, en otros se está comparando la eficacia del tolebrutinib con Aubagio® midiendo la tasa de recaídas anualmente, y otros se centran en dilucidar la eficacia del tolebrutinib en frenar la progresión de la discapacidad, tanto en EMPP como en EMPSNR.

Se espera que se obtengan los resultados de estos ensayos clínicos en aproximadamente un año.

### 5.1 Conclusión

Tras examinar la información disponible de los diferentes estudios, se puede concluir que los iTKB son un grupo de fármacos esperanzadores para el tratamiento de la EM, con la capacidad de suplir algunas de las necesidades sin satisfacer por parte de los TME típicos, como son atravesar fácilmente la BHE para ejercer su acción en el SNC, actuar sobre la progresión de la enfermedad, y conllevar una menor inmunosupresión que algunos de ellos (anticuerpos anti-CD20, por ejemplo). Han demostrado disminuir el número de lesiones cerebrales y de recaídas exponiendo un perfil de seguridad bastante aceptable, siendo unos resultados positivos para seguir avanzando en la investigación de este grupo de fármacos y conseguir su autorización para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EM.

Sin embargo, la información disponible de estos inhibidores en la EM es aún limitada, ya que el número de ensayos clínicos llevados a cabo es escaso y la muestra analizada no es muy amplia en algunos casos. El aspecto positivo es la diversidad de ensayos clínicos que están teniendo lugar en la actualidad con un número de participantes notablemente incrementado. Estos podrán aportar más evidencia sobre la eficacia y seguridad de estos iTKB en el tratamiento de la EM.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. abril de 2002;359(9313):1221-31.
2. Gay F. The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early multiple sclerosis. Identification and characterization of the primary demyelinating lesion. *Brain*. 1 de agosto de 1997;120(8):1461-83.
3. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. agosto de 2011;476(7359):214-9.
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. septiembre de 2015;15(9):545-58.
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. abril de 2018;391(10130):1622-36.
6. 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*. 9 de septiembre de 2014;83(11):1022-4.
7. Laroni A, Signori A, Maniscalco GT, Lanzillo R, Russo CV, Binello E, et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. *Neurology*. 28 de noviembre de 2017;89(22):2222-9.
8. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. abril de 2002;3(4):291-301.
9. Trapp BD. Pathogenesis of multiple sclerosis: The eyes only see what the mind is prepared to comprehend. *Ann Neurol*. abril de 2004;55(4):455-7.
10. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. abril de 2004;55(4):458-68.
11. Lassmann H. Neuropathology in multiple sclerosis: new concepts. *Mult Scler J*. junio de 1998;4(3):93-8.
12. Van Der Valk P, Amor S. Preactive lesions in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. junio de 2009;22(3):207-13.
13. Raine CS, Wu E. Multiple sclerosis: remyelination in acute lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. mayo de 1993;52(3):199-204.

14. Prineas JW, Kwon EE, Goldenberg PZ, Ilyas AA, Quarles RH, Benjamins JA, et al. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte proliferation and differentiation in fresh lesions. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* noviembre de 1989;61(5):489-503.
15. Franklin RJM. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci.* septiembre de 2002;3(9):705-14.
16. Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis.* 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. 982 p.
17. Zeis T, Howell OW, Reynolds R, Schaeren-Wiemers N. Molecular pathology of Multiple Sclerosis lesions reveals a heterogeneous expression pattern of genes involved in oligodendroglioneogenesis. *Exp Neurol.* julio de 2018;305:76-88.
18. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* mayo de 2005;4(5):281-8.
19. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* septiembre de 2016;139(9):2395-405.
20. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* octubre de 2007;6(10):903-12.
21. Coetzee T, Thompson AJ. Unified understanding of MS course is required for drug development. *Nat Rev Neurol.* abril de 2018;14(4):191-2.
22. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* enero de 2017;13(1):25-36.
23. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* octubre de 2016;16(10):626-38.
24. Gold SM, Willing A, Leyboldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol.* marzo de 2019;41(2):177-88.
25. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* noviembre de 2006;5(11):932-6.
26. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G,

et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain*. diciembre de 2013;136(12):3609-17.

27. Gray-Roncal K, Fitzgerald KC, Ryerson LZ, Charvet L, Cassard SD, Naismith R, et al. Association of Disease Severity and Socioeconomic Status in Black and White Americans With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 31 de agosto de 2021;97(9):e881-9.

28. Cancela Díez B, Pérez-Ramírez C, Maldonado-Montoro M del M, Carrasco-Campos MI, Sánchez Martín A, Pineda Lancheros LE, et al. Association between polymorphisms in the vitamin D receptor and susceptibility to multiple sclerosis. *Pharmacogenet Genomics*. febrero de 2021;31(2):40-7.

29. Watanabe M, Nakamura Y, Sato S, Niino M, Fukaura H, Tanaka M, et al. HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on Japan MS/NMOSD Biobank data. *Sci Rep*. 12 de enero de 2021;11(1):607.

30. Barizzone N, Cagliani R, Basagni C, Clarelli F, Mendozzi L, Agliardi C, et al. An Investigation of the Role of Common and Rare Variants in a Large Italian Multiplex Family of Multiple Sclerosis Patients. *Genes*. 13 de octubre de 2021;12(10):1607.

31. Okada K, Kakeda S, Tahara M. Olfactory Dysfunction Reflects Disease Progression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. *Intern Med*. 1 de noviembre de 2022;61(21):3181-7.

32. Thouvenot É, de Seze J. Editorial. *Rev Neurol (Paris)*. junio de 2019;175(6):339-40.

33. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. diciembre de 2004;3(12):709-18.

34. Afrasiabi A, Parnell GP, Swaminathan S, Stewart GJ, Booth DR. The interaction of Multiple Sclerosis risk loci with Epstein-Barr virus phenotypes implicates the virus in pathogenesis. *Sci Rep*. 13 de enero de 2020;10(1):193.

35. Fernández Fernández Ó, Montalban Gairin X, Aladro Benito Y, Alonso A, Arroyo González RV, Calles Hernández MC, et al. XIII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2020 (I). *Rev Neurol*. 2021;72(11):397.

36. Lorscheider J, Jokubaitis VG, Spelman T, Izquierdo G, Lugaresi A, Havrdova E, et al. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term

disability progression in SPMS. *Neurology*. 5 de septiembre de 2017;89(10):1050-9.

37. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 de enero de 2017;376(3):209-20.

38. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. agosto de 2017;88(8):621-5.

39. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BAC, Gourraud P, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. octubre de 2016;80(4):499-510.

40. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis: Natalizumab vs Fingolimod. *Ann Neurol*. marzo de 2015;77(3):425-35.

41. Wiendl H, Bourdette D, Ciccarelli O. Can immune reprogramming with alemtuzumab induce permanent remission in multiple sclerosis? *Neurology*. 12 de septiembre de 2017;89(11):1098-100.

42. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a Patient with Lymphocytopenia Treated with Dimethyl Fumarate. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2015;372(15):1476-8.

43. Gil-Bernal R, González-Caballero JL, Espinosa-Rosso R, Gómez-Gómez C. Potential risk of disease modifying therapies on neoplasm development and coadjutant factors in multiple sclerosis outpatients. *Sci Rep*. 15 de junio de 2021;11(1):12533.

44. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. junio de 2014;383(9936):2213-21.

45. Stoppe M, Busch M, Krizek L, Then Bergh F. Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC Neurol*. diciembre de 2017;17(1):151.

46. Bogosian A, Morgan M, Bishop FL, Day F, Moss-Morris R. Adjustment modes in the trajectory of progressive multiple sclerosis: a qualitative study and

- conceptual model. *Psychol Health*. 4 de marzo de 2017;32(3):343-60.
47. Gafson A, Craner MJ, Matthews PM. Personalised medicine for multiple sclerosis care. *Mult Scler J*. marzo de 2017;23(3):362-9.
48. García-Merino A. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: A New Generation of Promising Agents for Multiple Sclerosis Therapy. *Cells*. 27 de septiembre de 2021;10(10):2560.
49. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. diciembre de 2018;17(1):57.
50. Wu J, Liu C, Tsui ST, Liu D. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol*. diciembre de 2016;9(1):80.
51. Hartkamp LM, Fine JS, Van Es IE, Tang MW, Smith M, Woods J, et al. Btk inhibition suppresses agonist-induced human macrophage activation and inflammatory gene expression in RA synovial tissue explants. *Ann Rheum Dis*. agosto de 2015;74(8):1603-11.
52. Corneth OBJ, Verstappen GMP, Paulissen SMJ, De Bruijn MJW, Rip J, Lukkes M, et al. Enhanced Bruton's Tyrosine Kinase Activity in Peripheral Blood B Lymphocytes From Patients With Autoimmune Disease. *Arthritis Rheumatol*. junio de 2017;69(6):1313-24.
53. Torke S, Pretzsch R, Häusler D, Haselmayer P, Grenningloh R, Boschert U, et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase interferes with pathogenic B-cell development in inflammatory CNS demyelinating disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. octubre de 2020;140(4):535-48.
54. Simpson-Yap S, De Brouwer E, Kalincik T, Rijke N, Hillert JA, Walton C, et al. Associations of Disease-Modifying Therapies With COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 9 de noviembre de 2021;97(19):e1870-85.
55. Caldito NG, Shirani A, Salter A, Stuve O. Adverse event profile differences between rituximab and ocrelizumab: Findings from the FDA Adverse Event Reporting Database. *Mult Scler J*. junio de 2021;27(7):1066-76.
56. Schneider R, Oh J. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. noviembre de 2022;22(11):721-34.
57. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer*. abril de 2014;14(4):219-32.
58. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, Bar-Or A, Fox RJ, Matta A, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in

relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* septiembre de 2021;20(9):729-38.

59. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, Staikov I, Piasecka-Stryczynska K, Willmer J, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 20 de junio de 2019;380(25):2406-17.

60. Pappasouliotis O, Mitchell D, Girard P, Dangond F, Dyroff M. Determination of a clinically effective evobrutinib dose: Exposure–response analyses of a phase II relapsing multiple sclerosis study. *Clin Transl Sci.* diciembre de 2022;15(12):2888-98.

61. NCT03889639. Sanofi. Dose-finding Study for SAR442168 in Relapsing Multiple Sclerosis (clinicaltrials.gov, acceso en 07/04/2023).

62. NCT02975349. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. A Study of Efficacy and Safety of M2951 in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (clinicaltrials.gov, acceso en 08/04/2023).

63. NCT04742400. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Tolebrutinib, a Brain-penetrant Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Modulation of Chronically Inflamed White Matter Lesions in Multiple Sclerosis (clinicaltrials.gov, acceso en 10/04/2023).

64. NCT04410991. Sanofi. Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) (GEMINI 2) (clinicaltrials.gov, acceso en 10/04/2023).

65. NCT04410978. Sanofi. Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) (GEMINI 1) (clinicaltrials.gov, acceso en 10/04/2023).

66. NCT04458051. Sanofi. Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) (PERSEUS) (clinicaltrials.gov, acceso en 11/04/2023).

67. NCT04411641. Sanofi. Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis (NRSPMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) (HERCULES) (acceso en 14/04/2023).