



# ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## Tratamiento con Interferón Beta-1a

### Disminución del Daño Crónico en Esclerosis Múltiple con Interferón Beta-1a

University of British Columbia, Vancouver, Canadá; University Hospital Basel, Basilea, Suiza

### Calidad de Vida en Adolescentes con Esclerosis Múltiple que se Autoadministran Interferón Beta-1a

Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Gallarate, Italia; Medical Affair Department Merck Serono, Roma, Italia

### Comparación de Interferón Beta-1a frente a Fármacos Orales en Pacientes con Esclerosis Múltiple

Swedish Neuroscience Institute, Seattle; CK Consulting Associates, St. Helena Island, EE.UU.; EMD Serono, Inc., Nueva York, EE.UU.



**MERCK**

**Fuente:** Multiple Sclerosis Journal 3(4):1-11, Dic 2017

**Autores:** Traboulsee A, Li D, Kappos L y colaboradores

**Institución:** University of British Columbia, Vancouver, Canadá; University Hospital Basel, Basilea, Suiza

**Traducción textual:** La Administración de Interferón Beta-1a Subcutáneo Tres Veces A La Semana y La Evolución Natural De Las Lesiones Potenciadas con Gadolinio A Agujeros Negros Crónicos en la Esclerosis Múltiple Progresiva Y Con Recaídas: Un Análisis De Los Estudios PRISubcutaneous Interferon Beta-1a Three Times Weekly And The Natural Evolution of Gadolinium Enhancing Lesions Into Chronic Black Holes In Relapsing And Progressive Multiple Sclerosis: Analysis Of PRISMS And SPECTRIMS Trials

**Título:** Subcutaneous Interferon  $\beta$ -1a Three Times Weekly and the Natural Evolution of Gadolinium-Enhancing Lesions into Chronic Black Holes in Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis: Analysis of PRISMS and SPECTRIMS Trials



# Disminución del Daño Crónico en Esclerosis Múltiple con Interferón Beta-1a

Los resultados de estudios previos sugieren que la evolución de las lesiones aumentadas con gadolinio a agujeros negros crónicos puede ser disminuida al administrar interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple.

## Introducción

La obtención de imágenes de resonancia magnética (IMR) es una herramienta diagnóstica de suma importancia en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple (EM). Las mediciones de IMR de lesiones activas incluyen el conteo de lesiones T2 nuevas o agrandadas y las lesiones T1 potenciadas con gadolinio (Gd+); este último marcador es recomendado para la clasificación clínica de los tipos de EM y refleja la posibilidad de recaídas, la disrupción de la barrera hematoencefálica y la actividad inflamatoria.

En las imágenes T1, la mayoría de las lesiones potenciadas con Gd se resuelve de forma radiológica con una transición a igual intensidad a la materia blanca circundante, aunque algunas evolucionan como áreas de baja señal conocidas como agujeros negros crónicos (ANC), que representan áreas de daño tisular severo. Existe evidencia respecto de una correlación entre IMR y la actividad de la enfermedad. La evolución de los ANC está significativamente asociada a un aumento de la incidencia de recaídas y una pobre recuperación, discapacidad clínica y progresión de la enfermedad.

Existen reportes que mencionan la aparición de cambios en los ANC al tratar a los pacientes con interferón beta 1alfa (IFN beta-1a), aunque el volumen de estas lesiones no es un objetivo en la mayoría de los ensayos, dado lo dificultosos de su medición y la necesidad de realizar IMR mensual durante períodos prolongados. El IFN beta-1a reduciría la cantidad de ANC en pacientes con el síndrome clínico aislado, EM recurrente remitente (EMRR) y EM secundaria progresiva (EMSP). Los estudios que midieron el volumen de los ANC no estudia-

ron el efecto del tratamiento en la tasa de evolución de las lesiones Gd+ a ANC. El objetivo de este estudio es realizar un análisis retrospectivo de los ensayos *Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis* (PRISMS) y *Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon Beta-1a in MS* (SPECTRIMS) con el fin de evaluar el efecto del IFN beta-1a sobre la evolución de los ANC y su relación con resultados clínicos.

## Métodos

Se diseñó un estudio *post hoc* exploratorio de pacientes que participaron en sub cohortes evaluadas con IMR de los estudios PRISMS y SPECTRIMS. Estos estudios originalmente fueron diseñados para evaluar la eficacia del IFN beta-1a en las mediciones por IMR y clínicas de pacientes con EM. Estos estudios fueron multicéntricos con doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, en los cuales los participantes recibieron 44  $\mu$ g o 22  $\mu$ g de IFN beta-1a o placebo durante 2 años en el caso de PRISMS y 3 años en el caso de SPECTRIMS.

Se incorporaron los pacientes que tuvieron evaluaciones de IMR mensuales al menos con una nueva lesión T1 aumentada con Gd entre el primer previo al tratamiento y el tercer mes.

Se definió un ANC como una lesión T1 potenciada con Gd que evolucionó a una lesión T1 hipointensa visible por al menos 6 meses. Se realizaron análisis no paramétricos para realizar evaluaciones comparadas para el porcentaje de ANC nuevos y modelos de regresión logística ajustados por ecuaciones estimadas para evaluar la correlación de las lesiones en el mismo paciente.

## Resultados

De todos los pacientes que recibieron placebo o IFN beta-1a, que además fueron evaluados con IRM mensuales ( $n = 462$ ), 253 tuvieron al menos una lesión T1 aumentada con Gd entre los meses -1 hasta los meses 2 y 3, por lo que fueron incluidos en este estudio. De esta subpoblación, 122 pacientes fueron del PRISMS y 131 del SPECTRIMS. Además 196 pacientes del PRISMS fueron incluidos en el estudio de progresión de la discapacidad.

En los pacientes de PRISMS tratados con IFN beta-1a y con al menos una lesión entre los meses -1 y 2 a 3, la cantidad de lesiones que evolucionaron a ANC en los meses 8-9 fue significativamente menor comparado contra el grupo tratado con placebo. A nivel de las lesiones, el porcentaje de lesiones aumentadas con Gd que evolucionaron a ANC y la probabilidad de dicha evolución fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo, a nivel de pacientes, el porcentaje de las lesiones que evolucionaron a ANC fue un 36% menor en los individuos tratados con IFN beta-1a ( $p = 0.033$ ). En general el porcentaje de pacientes con al menos una lesión que evolucionó a ANC entre los meses 8 y 9 fue menor en el grupo tratado con IFN beta-1a.

En el análisis comparativo de la evolución en ANC de pacientes con EMRR comparado con pacientes con EMSP se encontró que la proporción de nuevas lesiones T1 aumentadas con Gd en los meses 8 y 9 fue significativamente menor en los pacientes con EMRR comparado con aquellos con EMSP ( $p = 0.204$ ). Esta proporción fue menor en los pacientes tratados con IFN beta-1a de ambos grupos ( $p < 0.0001$ ). La probabilidad de que estas lesiones evolucionasen a ANC fue menor en los pacientes con EMRR: un 11.6% de las lesiones que presentaron los pacientes tratados con placebo con EMRR progresó a ANC, mientras que en los pacientes con EMSP este porcentaje fue del 27.2% (OR 0.35,  $p = 0.001$ ). En pacientes tratados con IFN beta-1a esta proporción fue de 11.0% y del 28.8%, respectivamente (OR 0.31,  $p < 0.0001$ ).

## Discusión

En este análisis *post hoc* de la cohorte de PRISMS evaluada regularmente con IRM se encontró que los pacientes con EMRR tratados con IFN beta-1a tienen una proporción menor de lesiones T1 aumentadas con Gd nuevas que evolucionaron a ANC menor que los pacientes tratados con placebo, y que los riesgos de tener un nuevo ANC fueron significativamente menores con este tratamiento. Estos beneficios fueron dosis dependientes y los datos reportados son consistentes con lo reportado por estudios previos. En pacientes con síndrome clínicamente aislado este

tratamiento se asoció a un menor número de lesiones T1 hipointensas y de lesiones aumentadas con Gd comparado con el placebo.

La reducción en general en el número de lesiones aumentadas con Gd nuevas en los pacientes tratados con IFN beta-1a es un fenómeno mediante el cual se esperaría que la formación de menos lesiones lleve a un menor número de ANC, aunque esta hipótesis no explica la reducción relativa observada en el porcentaje de nuevas lesiones T1 aumentadas con Gd que evolucionaron a ANC entre los meses 8 y 9. Los efectos antiinflamatorios del IFN beta-1a no solo disminuyeron la cantidad de lesiones nuevas, sino que también afectaron al tamaño de las lesiones preexistentes y el daño tisular.

El volumen de los ANC medidos en este estudio indica una tendencia hacia menores valores durante el inicio del tratamiento, lo que se encuentra en línea con lo reportado por estudios previos.

Se ha señalado una correlación entre las lesiones T1 hipointensas y el puntaje EDSS de discapacidad, aunque esta relación no llega a explicar totalmente la discapacidad observada en estos pacientes, dado que este puntaje está influenciado por el estatus ambulatorio que depende del grado de daño de la médula espinal. Este estudio no evaluó el efecto entre la administración de IFN beta-1a en la progresión de la discapacidad, aunque se observó una tendencia entre el desarrollo de al menos un ANC y la progresión de discapacidad contra pacientes que no desarrollaron ANC. Este marcador podría ser un factor pronóstico, aunque son necesarias más investigaciones para confirmar esto.

En cuanto al EMSP, se esperaría que la cantidad de nuevas lesiones aumentadas con gadolinio fuera menor que en EMRR; sin embargo esto no fue así y la cantidad de lesiones fue similar entre los pacientes que recibieron placebo y disminuyó únicamente en los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Al comparar patologías, los pacientes con EMSP tuvieron un volumen de ANC significativamente superior que los pacientes con EMRR. Estudios previos han encontrado que la reducción de lesiones en pacientes con EMSP con IFN beta-1a es superior durante los primeros meses de tratamiento.

En conclusión, los datos de este análisis sugieren que el IFN beta-1a subcutáneo afecta el curso de la enfermedad en pacientes con EMRR al cambiar la evolución de las lesiones y disminuir el riesgo de desarrollar ANC. La asociación de este tratamiento en la evolución de las lesiones con resultados a largo plazo, como la progresión de la discapacidad, necesitan más estudios. En pacientes con EMSP el desarrollo de la lesión no se ve afectado por el tratamiento con IFN beta-1a.

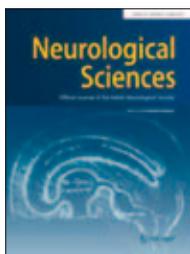
**Fuente:** Neurological Sciences  
38(11):1999-2005, Nov 2017

**Autores:** Ghezzi A, Bianchi A,  
Visconti A y colaboradores

**Institución:** Azienda Ospedaliera  
S. Antonio Abate, Gallarate, Italia;  
Medical Affair Department Merck  
Serono, Roma, Italia

**Traducción textual:** Estudio  
FUTURE: Un Estudio de  
Observación, Multicéntrico y  
Prospectivo sobre la Calidad de  
Vida Autorreportada y Reportada  
por los Padres en Adolescentes  
con Esclerosis Múltiple que se  
Autoadministran Interferón Beta-1a  
con el Dispositivo RebiSmart®

**Título:** A Multicenter,  
Observational, Prospective Study  
of Self and Parent-Reported  
Quality of Life in Adolescent  
Multiple Sclerosis Patients  
Self-Administering Interferon-β1a  
Using RebiSmart™- the FUTURE  
Study



# Calidad de Vida en Adolescentes con Esclerosis Múltiple que se Autoadministran Interferón Beta-1a

En adolescentes con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas, la administración de interferón beta-1a s.c. mediante el dispositivo de inyección electrónica mejoró la calidad de vida en el largo plazo.

## Introducción y objetivos

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune y desmielinizante del sistema nervioso central, caracterizada por inflamación mediada por fenómenos inmunitarios y por neurodegeneración progresiva, que causa deficiencias neurológicas intermitentes y acumulativas. La EM de comienzo en la adolescencia es una enfermedad que se reconoce cada vez más frecuentemente. Se estima que entre el 3% y el 10% de todos los pacientes diagnosticados como EM son adolescentes. Más del 95% de los adolescentes con EM presenta la forma de la enfermedad con remisiones y recaídas (EMRR). Las recaídas de la enfermedad en los adolescentes son aún más frecuentes que en los adultos.

Los objetivos terapéuticos en la EM pediátrica se enfocan en acelerar la recuperación clínica de las recaídas, en reducir las tasas de recaídas y en detener (o enlentecer) el avance de la enfermedad. Los tratamientos inmunomoduladores más utilizados en la EM pediátrica incluyen el acetato de glatiramer, el interferón beta-1a (IFN beta-1a) i.m. o s.c. y el IFN beta-1b. Se acepta que el tratamiento de la EM debe comenzar apenas confirmado el diagnóstico, ya que la efectividad es más alta en los estadios precoces de la enfermedad.

Las recaídas en los pacientes adolescentes interfieren el desempeño escolar e impactan negativamente sobre la calidad de vida (QoL), con riesgo potencial sobre el desarrollo psicosocial y sobre el bienestar general. La QoL es un pa-

rámetro crecientemente utilizado como variable de resultado.

Los tratamientos con interferones en los adolescentes conllevan el riesgo de mala adhesión terapéutica, debido al requerimiento de administración en forma inyectable por períodos prolongados. Los métodos con dispositivos para autoadministración mejoran la tolerabilidad y la satisfacción del adolescente, y aumentan los índices de QoL. RebiSmart® es un dispositivo electrónico, manual y multidosis, para autoinyección s.c. de IFN beta-1a, que ha sido aprobado para uso en pacientes pediátricos > 12 años con EM. El estudio FUTURE (*Quality of Life in adolescent sUBjects affected by mUltiple sclerosis treated with immunomodulatoRy agEnt using selfinjecting device*) fue diseñado para evaluar el impacto del IFN beta-1a, autoadministrado con el dispositivo RebiSmart® (22 µg s.c. 3 veces por semana), sobre la QoL de adolescentes italianos con EM. El estudio evaluó (1) la QoL autorreportada por el paciente, (2) la QoL reportada por los padres, (3) los factores predictivos del puntaje de QoL y (4) las tasas de adhesión al tratamiento.

## Pacientes y métodos

El estudio FUTURE fue un estudio de observación de 52 semanas, multicéntrico, prospectivo y con una sola rama de tratamiento. Se incluyeron pacientes adolescentes de 14 centros pediátricos italianos, entre 2012 y 2014. El estudio adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los

**Tabla 1.** Cambios en los puntajes autorreportados de la escala PedsQL4.0 en el período de 52 semanas del estudio FUTURE, en adolescentes que completaron el estudio.

	Basal 1	52 semanas 2	Diferencia (media, IC 95%)	p
<b>Puntajes totales</b>				
<b>Puntaje total de la escala</b>	80.3 ± 13.5	80.7 ± 13.9	0.44 (– 4.1 to 5.0)	0.848
<b>Puntaje de salud física</b>	81.3 ± 15.9	81.9 ± 15.7	0.56 (– 4.9 to 6.0)	0.837
<b>Puntaje de salud psicosocial</b>	79.7 ± 13.8	80.1 ± 14.9	0.34 (– 4.5 to 5.1)	0.886
<b>Escalas</b>				
<b>Desempeño físico</b>	81.3 ± 15.9	81.9 ± 15.7	0.56 (– 4.9 to 6.0)	0.837
<b>Desempeño emocional</b>	73.1 ± 17.9	71.8 ± 21.7	– 1.28 (– 7.1 to 4.5)	0.658
<b>Desempeño social</b>	90.3 ± 13.3	91.6 ± 12.7	1.32 (– 2.1 to 4.8)	0.445
<b>Desempeño escolar</b>	75.6 ± 18.5	77.1 ± 19.5	1.41 (– 6.3 to 9.1)	0.713

1, 2: media ± desviación estándar  
IC, Intervalo de confianza

comités de revisión de cada institución participante. Los adolescentes firmaron un asentimiento informado y los padres o los representantes legales firmaron un consentimiento informado.

Los criterios para incorporarse al estudio incluían: edad entre 12 años y 16 años; diagnóstico de EMRR (criterios de McDonald de 2005); ausencia de tratamiento previo, o tratamiento previo con otro inmunomodulador s.c., o tratamiento previo con IFN beta-1a con otro método de administración; ser capaz de utilizar correctamente el dispositivo RebiSmart®; puntaje EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) < 6 al inicio; tener intención de adherir al protocolo durante todo el estudio; asentimiento escrito y consentimiento informado de los padres o tutores legales.

Los criterios de exclusión incluían hipersensibilidad al IFN beta-1a, uso de inmunosupresores en los 3 meses previos, dudas diagnósticas, recaída en los 30 días previos al estudio, embarazo, lactancia, enfermedad hepática, disfunción tiroidea no controlada, cardiopatía, discapacidad visual o discapacidad física que impidiera el uso adecuado del dispositivo y enfermedad concurrente grave.

Las visitas de control durante el estudio se fijaron al inicio, en la semana 2, en la semana 12, en la semana 24 y en la semana 52. Se proveyó a los pacientes con el dispositivo RebiSmart® y con cartuchos prellenados (3 dosis de 22 µg de IFN beta-1a) para inyección s.c.

3 veces por semana. La dosis de IFN beta-1a fue incrementada durante las primeras 4 semanas. La evaluación de la QoL se hizo con la escala PedsQL 4.0, administrada al adolescente y a los padres en cada visita programada. El PedsQL 4.0 incluye 4 subescalas: desempeño físico, desempeño emocional, desempeño social y desempeño escolar. Los puntajes más altos indican mejor QoL. Se evaluó también en cada visita el cumplimiento terapéutico y los eventos adversos. La variable principal de resultado fue el cambio en la escala PedsQL 4.0 autoadministrada, desde el inicio del tratamiento hasta su final. Las variables secundarias de resultado incluyeron el cambio en la escala PedsQL 4.0 (reporte de los padres), los factores predictivos del puntaje PedsQL 4.0 y la tasa de observancia terapéutica. El cálculo del tamaño muestral se hizo sobre la base de la variable principal de resultado y se determinó que se necesitaba una muestra de 74 pacientes (92 teniendo en cuenta una tasa de abandonos del 20%).

El análisis de los resultados se hizo bajo la premisa de la intención de tratar. Las variables categóricas se reportan como recuentos y porcentajes, y las variables numéricas como medias, desviaciones estándar (DS), medianas y rangos intercuartílicos. Se utilizó la prueba de la *t* de Student y la prueba de la *U* de Mann-Whitney para las variables continuas, y la prueba exacta de Fisher para los datos categóricos. Los cambios de la es-

cala PedsQL 4.0 se informan con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). Los potenciales factores predictivos se identificaron por regresión lineal múltiple. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$  en pruebas bilaterales.

## Resultados

Entre 2012 y 2014, un total de 51 adolescentes fueron evaluados, de los cuales 50 se incorporaron al estudio; 40 pacientes (80%) completaron el estudio. No se hallaron diferencias demográficas entre los pacientes que completaron el estudio ( $n = 40$ ) y los que lo abandonaron ( $n = 10$ ). Estos últimos presentaban un puntaje EDSS más alto.

Después del período de 52 semanas del estudio, el puntaje PedsQL 4.0 autorreportado había aumentado en todas las subescalas (aunque sin alcanzar significación estadística), excepto en Desempeño Emocional, que presentó un descenso no significativo. El cambio promedio del puntaje global fue + 0.44 puntos (diferencia no significativa con el puntaje inicial). La subescala con mayor diferencia con respecto a la inicial fue la de Desempeño Escolar (+ 1.41 puntos).

El puntaje PedsQL 4.0 reportado por los padres aumentó significativamente desde el inicio del estudio hasta el final de este (aumento del puntaje global: + 5.27 puntos,  $p = 0.041$ ). Se observaron aumentos significativos en la subescala Desempeño Psicosocial (+ 5.90 puntos,  $p = 0.015$ ) y en la subescala Desempeño Escolar (+ 7.84 puntos,  $p = 0.029$ ).

Ninguna de las covariables ingresadas en el análisis de regresión lineal múltiple (edad, sexo, edad al diagnóstico, gravedad de la enfermedad, ausencia de tratamiento previo) mostraron asociación significativa con el puntaje PedsQL 4.0, tanto autorreportado como reportado por los padres. Las tasas de adhesión al tratamiento a las 12 semanas, a las 24 semanas y a las 52 semanas fueron 82.5%, 80.0% y 67.5%, respectivamente.

Al finalizar el estudio, 32 pacientes (80%) no habían presentado recaídas. Veintidós participantes (55%) habían experimentado reacciones adversas, de gravedad leve ( $n = 19$ ) o moderada ( $n = 3$ ). Estos últimos pacientes reportaron síndrome de tipo gripal ( $n = 2$ ) y exantema cutáneo ( $n = 1$ ).

## Discusión y conclusiones

El cuidado de los pacientes pediátricos con EMRR presenta desafíos aún no resueltos. En un estudio que incluyó 258 pacientes, el 44% abandonó el tratamiento prescrito, ya sea por recurrencia de la enfermedad, por mala tolerabilidad o por falta de adhesión terapéutica. Otros estudios han mostrado que la actitud de la familia es clave para lograr un alto cumplimiento terapéutico. Los estudios controlados con la utilización de dispositivos electrónicos (para administración

del fármaco o para el control de cumplimiento) han reportado resultados discrepantes, al igual que las estimaciones de QoL realizadas por los mismos adolescentes frente a las realizadas por sus padres.

La enfermedad crónica impacta fuertemente en la QoL de los adolescentes. El tratamiento de los adolescentes afectados por una enfermedad crónica se enfrenta al hecho que estos son personas que aún no tienen la suficiente madurez para expresar las preferencias terapéuticas o para involucrarse activamente en los tratamientos elegidos. En el estudio FUTURE, los investigadores quisieron evaluar el impacto de un dispositivo para mejorar la tolerabilidad de un fármaco que requiere inyecciones continuas durante tiempo prolongado.

Los resultados principales del estudio FUTURE pueden sintetizarse en: 1) no se observó deterioro de la QoL, sino que, por el contrario, hubo una tendencia positiva generalizada hacia la mejoría de los puntajes de la escala PedsQL 4.0; 2) los puntajes PedsQL 4.0 reportados por los padres mostraron mejorías estadísticamente significativas; 3) las tasas observadas de adhesión terapéutica fueron consistentes con las reportadas en adultos jóvenes (18 años a 25 años) con EM; 4) la incidencia de recaídas y la tasa de eventos adversos fueron bajas.

El dominio en el que se observó una respuesta más notable fue el Desempeño Escolar. Los autores opinan que la escuela es un ámbito crucial para los adolescentes y que los efectos positivos en este dominio se reflejan también en otros aspectos (cognitivos, sociales, comunitarios, de autoestima, etc.) de la vida del paciente. Se observó también en el estudio que el impacto del uso del RebiSmart® sobre la QoL fue más notoria para los padres de los pacientes que para los mismos pacientes. Los autores lo atribuyen a que los padres de adolescentes con EM están sometidos a un alto estrés, relacionado con la necesidad de asimilar información, de brindar cuidados, de enfrentarse con la ansiedad y con la incertidumbre, y de adaptarse a situaciones cambiantes.

No se observaron diferencias de respuesta en el PedsQL 4.0 en asociación con variables como la edad, el sexo, la edad al inicio de la enfermedad o la gravedad de esta. Los autores creen que esto sugiere que el efecto beneficioso del RebiSmart® es directo y que no está modulado por variables clínicas específicas.

Los investigadores reconocen algunas limitaciones del estudio, como no haber alcanzado el tamaño muestral previsto, no haber tenido un grupo control para comparación de los resultados y haber tenido una tasa alta de abandonos (20%).

En conclusión, en adolescentes con EMRR, la administración de IFN beta-1a s.c. mediante el dispositivo RebiSmart® de inyección electrónica mejoró la calidad de vida en el largo plazo.

**Fuente:** Multiple Sclerosis Journal 4(4):1-10, Oct 2018  
**Autores:** Bowen J, Kozma C, Grosso M, Phillips A  
**Institución:** Swedish Neuroscience Institute, Seattle; y otros centros participantes.  
**Traducción textual:** Interferón Beta-1a Subcutáneo frente a Fármacos Orales Modificadores de la Enfermedad como Tratamiento de Inicio en Pacientes con Esclerosis Múltiple: Una Comparación en la Vida Real de Tasas de Recaídas, de Costos en Salud y de Uso de Recursos  
**Título:** A Real-World Comparison of Relapse Rates, Healthcare Costs and Resource Use among Patients with Multiple Sclerosis Newly Initiating Subcutaneous Interferon beta-1a versus Oral Disease-Modifying Drugs



# Comparación de Interferón Beta-1a frente a Fármacos Orales en Pacientes con Esclerosis Múltiple

Este estudio de efectividad comparativa en la vida real de tratamientos en pacientes con esclerosis múltiple, mostró que el interferón beta-1a subcutáneo tuvo menor tasa de recaídas que la teriflunomida, y menor costo global en salud que el fingolimod.

## Introducción y objetivos

Numerosos estudios clínicos han demostrado la eficacia de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), tanto inyectables como por vía oral, en la esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, son escasos los estudios cuyo principal objetivo haya sido el análisis de la efectividad en la vida real (EVR) como criterio principal de valoración para la comparación de diferentes tratamientos.

En general, los estudios disponibles han reportado que el fingolimod y el dimetil fumarato tienen resultados clínicos favorables, en comparación con el interferón beta (IFN beta) y con el acetato de glatiramer. Solo un estudio retrospectivo de EVR comparó directamente el IFN beta-1a con el dimetil fumarato oral, y halló que los pacientes tratados con IFN beta-1a tuvieron una tasa de respuesta y una tasa de recaídas similares a las de los pacientes tratados con dimetil fumarato durante 2 años, y una tasa menor de eventos adversos.

El objetivo del presente estudio fue utilizar la información disponible en bases de datos administrativas de sistemas de salud comerciales para comparar las tasas de recaídas, los costos en salud y la utilización de recursos en pacientes con EM que iniciaron tratamiento con IFN beta-1a s.c. o con otros TME orales (teriflunomida, fingolimod y dimetil fumarato).

## Pacientes y métodos

La fuente de datos para este estudio retrospectivo fue la base de datos IQVIA®

de solicitudes autorizadas de prestaciones en salud, entre 2012 y 2015. Esta base de datos de la vida real, anónima y centrada en el paciente, contiene datos sobre las solicitudes de atención médica y de provisión de medicamentos de personas con cobertura de salud mediante seguros privados. La base de datos tiene información de más de 150 000 000 de afiliados a seguros de salud comerciales en Estados Unidos, desde 2006. Las solicitudes representan los pagos efectuados por el proveedor a los efectores de salud, en retribución por los servicios brindados a afiliados individuales. La información demográfica contenida en la base de datos es representativa de la población estadounidense menor de 65 años con seguros de salud comerciales. Para el análisis de la base de datos no se considera necesaria la aprobación de un comité de ética de la investigación, dado que los datos son anonimizados.

Los criterios de inclusión indicaban la selección de pacientes entre 18 años y 63 años, con al menos una solicitud compatible con el diagnóstico de EM por los criterios ICD-9-CM (*International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification*) y con al menos una indicación de IFN beta-1a s.c., de teriflunomida, de fingolimod o de dimetil fumarato, luego del diagnóstico de EM. La fecha índice fue definida como la fecha de la primera solicitud de tratamiento. El estudio incluyó solo pacientes con nuevos tratamientos, por lo que se excluyeron pacientes con tratamientos

previos a la fecha índice. Los pacientes debían tener al menos un año de continuidad en la base de datos para ser incluidos. La gravedad de la enfermedad se estimó con el índice CCI (*Charlson Comorbidity Index*). Los criterios principales de resultado fueron la tasa de recaídas y los costos en salud (no relacionados con el tratamiento específico de la EM) a los 12 meses de la fecha índice. Los criterios secundarios de resultado fueron los costos en salud por todas las causas y la utilización de recursos (estudios complementarios, etc.). Las recaídas se valoraron a los 12 meses de inicio del TME y se definieron como la presencia de  $\geq 1$  internación relacionada con la EM, de  $\geq 1$  consulta al servicio de emergencias o de  $\geq 1$  consulta ambulatoria relacionada con la EM que hubiera concluido con la solicitud de corticoides dentro de los 7 días de la consulta. Dado que la base de datos es de naturaleza administrativa y no contiene datos médicos, se diseñaron covariables para reflejar diferentes situaciones clínicas de los usuarios (enfermedades concurrentes, gravedad de la EM, utilización de recursos de salud previa al tratamiento, etc.).

Las variables continuas fueron informadas como medias, desviaciones estándar (DS), intervalos de confianza del 95% (IC95%), medianas y rangos. Las variables categóricas y binarias fueron descritas con frecuencias y porcentajes. Se realizaron pruebas de la chi al cuadrado por pares, utilizando el grupo con IFN beta-1a s.c. como referencia. Las variables continuas se analizaron con la prueba de la t. No se realizaron correcciones para comparaciones múltiples en las pruebas univariadas.

Se utilizó la regresión logística multivariada para evaluar la probabilidad de recaídas. Las covariables incluyeron variables demográficas, estado clínico y variables de costo. Se utilizó un modelo lineal generalizado con una distribución gamma y con una transformación logarítmica para evaluar los costos en salud posteriores a la fecha índice. Se reportan los *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

## Resultados

Los criterios de inclusión fueron cumplimentados por 4475 pacientes, que recibieron IFN beta-1a s.c. ( $n = 978$ , 21.9%), teriflunomida ( $n = 330$ , 7.4%), fingolimod ( $n = 883$ , 19.7%) o dimetil fumarato ( $n = 2284$ , 51.0%). Los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron significativamente más jóvenes y provenían con mayor frecuencia del Medio Oeste estadounidense. Estos pacientes tuvieron también un índice CCI significativamente mayor en el año previo a la fecha índice, en comparación con los pacientes que recibieron TME orales. Los pacientes del grupo IFN beta-1a tuvieron, por otro lado, menor tasa de depresión, de enfermedad tiroidea, de enfermedad inflamatoria y de enfermedad autoinmune, y mayor tasa de recaída en los 90 días previos a la fecha índice, en comparación con los pacientes que recibieron TME orales.

En el período de un año posterior a la fecha índice, no hubo diferencias estadísticamente significativas (análisis sin ajuste) entre los grupos, en el porcentaje de pacientes con recaídas. Se utilizó la regresión logística multivariada para controlar las diferencias basales entre los grupos de tratamiento. Se encontró una homogeneidad adecuada con la prueba de la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, que se utiliza en los modelos de predicción de riesgos para estimar si la tasa de eventos observada se equipara con la tasa de eventos esperada. La estadística-C (una medida de exactitud predictiva) fue de 0.655 (se consideran aceptables valores  $> 0.6$ ) y la máxima R al cuadrado del modelo fue de 7.5 por ciento, lo que los autores consideran confirmatorio de la capacidad predictiva del modelo.

Después del control de covariables en la regresión logística, la teriflunomida se asoció con una probabilidad de recaída significativamente más alta (OR = 1.357,  $p = 0.0477$ ), con respecto al IFN beta-1a. No se hallaron diferencias significativas con el fingolimod ni con el dimetil fumarato. La única covariable asociada significativamente con menor OR de recaída un año después de la fecha índice fue la edad (a mayor edad, menor riesgo de recaídas). Las covariables asociadas con mayor OR de recaídas fueron la proveniencia del Medio Oeste, la depresión, la consulta neurológica en los 90 días previos a la fecha índice y el aumento de demanda de servicios de salud en los 90 días previos a la fecha índice.

En relación con el IFN beta-1a, después de ajustar por las características basales, el fingolimod se asoció en forma estadísticamente significativa con mayores costos en salud. No se hallaron diferencias significativas en los costos globales en salud entre el IFN beta-1a, el dimetil fumarato y la teriflunomida. Cuando se eliminó del análisis el costo en sí del TME, no se encontraron diferencias significativas entre los 4 fármacos. El IFN beta-1a se asoció con menores costos en consultas neurológicas y en demanda de RMN en los 90 días previos a la fecha índice. El IFN beta-1a s.c. se asoció también con menor demanda de recursos de salud una vez iniciado el tratamiento.

## Discusión y conclusiones

Los estudios controlados y aleatorizados son el criterio de referencia para evaluar la efectividad de un tratamiento, pero son inadecuados para responder preguntas sobre la efectividad comparativa de diferentes tratamientos en el contexto de la vida real. La investigación sobre efectividad comparativa es fundamental para la toma de decisiones en los sistemas de seguros de salud. Habitualmente, no existe un único estudio que pueda responder todas las dudas, sino que la toma de decisiones clínicas se basa en la estimación de la solidez de la evidencia mediante el análisis de resultados combinados de varios estudios. Los autores expresan que este es el primer estudio publi-

**Tabla 1.** Tasas no ajustadas de recaídas para todos los grupos de tratamiento, un año después de la iniciación del TME.

Características de las recaídas un año después del TME n (%)	IFN beta-1a s.c. (n = 978)	Teriflunomida (n = 330)	Fingolimod (n = 883)	Dimetil fumarato (n = 2284)
<b>Internaciones relacionadas con la EM</b>	21 (2.1)	6 (1.8)	16 (1.8)	34 (1.5)
<b>Consultas a la SE relacionadas con la EM</b>	24 (2.5)	13 (3.9)	16 (1.8)	37 (1.6)
<b>Consultas ambulatorias relacionadas con la EM y con indicación de corticoides <math>\pm</math> 7 días</b>	205 (21.0)	83 (25.2)	182 (20.6)	483 (21.1)
<b>Cualquier tipo de recaída</b>	216 (22.1)	87 (26.4)	192 (21.7)	515 (22.5)

TME, tratamiento modificador de la enfermedad; SE, sala de emergencia; IFN beta-1a, interferón beta-1a; s.c., subcutáneo; EM, esclerosis múltiple.

cado en utilizar datos de la vida real para comparar los costos entre el IFN beta-1a s.c. y otros TME orales (fingolimod, teriflunomida, dimetil fumarato).

La existencia de algunas diferencias pretratamiento en las características basales de los pacientes indicó la conveniencia de hacer el análisis con un modelo de regresión logística multivariada. El análisis mostró una probabilidad de recaídas significativamente mayor con la teriflunomida, frente al IFN beta-1a (diferencias no significativas para el fingolimod y para el dimetil fumarato).

Los costos globales en salud fueron mayores para el fingolimod, pero cuando se eliminó del análisis el costo del fármaco en sí, no se detectaron diferencias significativas entre los TME. Los autores indican que el incremento de los costos en salud no relacionados con el TME puede ser un indicador potencial de mayor actividad de la enfermedad y de deterioro de la calidad de vida en el paciente con EM.

Con excepción de los costos por internación, se observó un mayor uso de recursos de salud en los pacientes con teriflunomida y con fingolimod, en comparación con los pacientes con IFN beta-1a s.c., quienes mostraron menor número de consultas globales, de

consultas neurológicas y de consultas a una guardia de emergencia un año después del inicio del tratamiento. Estas diferencias no fueron significativas en la comparación entre IFN beta-1a y dimetil fumarato. Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, la base de datos utilizada no permite diferenciar tipos de EM, y no permite identificar adecuadamente a los pacientes que salen del sistema por cambio del seguro de salud. En segundo lugar, las covariables incluidas en los análisis son las disponibles en la base de datos y no todas las posibles. En tercer lugar, se eligió un año como el lapso para el seguimiento por motivos logísticos, pero es probable que un estudio de efectividad definitivo requiera tiempos de seguimiento más prolongados. Finalmente, este estudio fue hecho sobre pacientes con un seguro de salud de tipo comercial, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otros tipos de pacientes. En conclusión, este estudio de efectividad comparativa en la vida real de TME en pacientes con EM mostró que los pacientes que recibieron IFN beta-1a s.c. tuvieron menor tasa de recaídas que los pacientes con teriflunomida, y menor costo global en salud que los pacientes que recibieron fingolimod.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com