



14

## **RESULTADOS EN SALUD EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

RICARDO CONSTANTINO GINESTAL LÓPEZ,  
PATRICIA SANMARTIN FENOLLERA



## ■ 14.1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y degenerativa del sistema nervioso central. Con una prevalencia superior a 1 en 1.000 en España, es una de las principales causas de discapacidad en los adultos jóvenes en nuestro entorno. Dos fenómenos fisiopatológicos son los responsables de dicha discapacidad. Por un lado, los episodios desmielinizantes agudos de origen inflamatorio, que son responsables de los brotes clínicos de la enfermedad, con recuperación completa o parcial de los déficits adquiridos durante dichos episodios. Por otro, la neurodegeneración, relacionada con la acumulación progresiva de síntomas y signos asociados a la enfermedad.

Es esta dualidad en la forma por la cual los pacientes con esclerosis múltiple pueden acumular discapacidad la que va a definir qué marcadores clínicos y paraclínicos debemos utilizar en un ensayo clínico y en la práctica clínica habitual. No existen marcadores biológicos específicos de la esclerosis múltiple que, utilizados de forma única, nos informen de forma completa sobre la actividad de la enfermedad o de la respuesta al tratamiento. Así, para demostrar la eficacia de una molécula en los ensayos clínicos de formas recurrentes de la EM, debemos medir marcadores clínicos (brotes) y radiológicos (número de lesiones activas en pruebas de resonancia magnética) de inflamación aguda, pero también, y esto reviste aún mayor importancia en ensayos de formas progresivas de la enfermedad, marcadores de neurodegeneración (como la acumulación de discapacidad clínica y de atrofia encefálica cuantificada por resonancia magnética). De la misma manera, en la práctica clínica queremos disponer de medidas que permitan determinar, de forma individualizada, cuál es la mejor opción terapéutica para un paciente y qué respuesta estamos obteniendo del tratamiento instaurado. Se utilizan así los mismos marcadores clínicos y paraclínicos que en investigación, aunque con las lógicas limitaciones logísticas y de financiación de un entorno sanitario de atención universal. Cabe no olvidar, además, que la eficacia/efectividad de un producto sanitario no depende solamente de parámetros clínicos o paraclínicos sino también de la valoración subjetiva que hace del mismo el propio paciente o incluso sus familiares o cuidadores. Entran entonces en la evaluación los resultados en salud reportados por los pacientes (*patient reported outcomes measures*, PROM en su acrónimo en inglés) y por los cuidadores.

Por otro lado, las medidas en esclerosis múltiple no tienen que ver únicamente con la eficacia/efectividad de los medicamentos si no también con la seguridad, la tolerabilidad y el grado de aceptación de los mismos. Estos resultados en salud pueden ser obtenidos, una vez más, por el equipo sanitario, por el paciente o por los cuidadores.

Por último, no se deben olvidar que, en un entorno, como hemos señalado, de atención sanitaria universal de presupuesto limitado, el concepto de eficiencia debe ser también considerado, idealmente desde una perspectiva lo más amplia posible, considerando no únicamente el precio de los medicamentos, también los costes relacionados con el absentismo laboral, el desempleo y las jubilaciones precoces forzadas, tan frecuentes en los pacientes que sufren esclerosis múltiple.

En este capítulo vamos a describir los elementos de medición de resultados en salud más relevantes en una patología compleja como la esclerosis múltiple, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual, desde la perspectiva de los agentes involucrados en la prestación sanitaria, del paciente y de su familiar/cuidador.

#### ■ 14.2. RESULTADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS, MEDICIÓN DE LA EFICACIA (VAN MUNSTER Y UITDEHAAG, 2017; TUR, MOCCIA Y BARKHOF, 2018 )

Los resultados en salud en estudios clínicos de esclerosis múltiple se dividen en medidas de actividad inflamatoria aguda, medidas de progresión de la discapacidad y PROM (resultados en salud reportados por los pacientes) (Tabla 1). Los

Tabla 1.

#### FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LOS OBJETIVOS PRINCIPALES UTILIZADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Medidas	Fortalezas	Debilidades
Medidas relacionadas con la actividad inflamatoria		
Número de brotes o tasa anualizada de brotes	Fácil de medir y entender	Sólo útil en formas recurrentes, no mide la gravedad de los brotes
Número de brotes severos	Puede reflejar la severidad de los brotes	Gran variabilidad intercentros debido a la ausencia de criterio unificado de tratamiento de los brotes
% pacientes libres de brotes	Útil en ensayos con fármacos de alta eficacia	Muy dependiente de la duración del ensayo
Tiempo hasta brote confirmado	Útil en el síndrome desmielinizante aislado	Sólo útil en formas recurrentes, no mide la gravedad de los brotes
Tiempo hasta fracaso de tratamiento	Mide eficacia, seguridad y tolerabilidad	No específico

Tabla 1. (continuación)

## FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LOS OBJETIVOS PRINCIPALES UTILIZADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Medidas	Fortalezas	Debilidades
<b>Medidas de progresión de la discapacidad</b>		
Cambio en EDSS	Fácil de interpretar por los clínicos dedicados a la EM	Baja sensibilidad para los cambios funcionales cognitivos y de miembros superiores. Importante variabilidad intra e interobservadores. Puede reflejar cambios transitorios relacionados con brotes
Cambio en MSFC/PASAT/9HPT/T25FW	No requiere entrenamiento específico, miden funciones concretas no adecuadamente evaluadas por EDSS	Validado para su uso en grupos de pacientes, limita su uso en individuos. Requiere definir el grado significativo de empeoramiento Requiere una población de referencia Fenómeno de aprendizaje (PASAT), ansiedad con PASAT
Cambio en escalas cognitivas	El SDMT no requiere entrenamiento previo. Sensible para la evaluación cognitiva	Las escalas que no son el SDMT requieren entrenamiento previo. Suelen necesitar una población de referencia para poder evaluar los resultados Edad, ansiedad, fatiga, nivel cultural influyen en los resultados
% progresión confirmada en EDSS a 3 ó 6 meses	Medida fácilmente entendible	Sobrestima el % de pacientes que incrementan su discapacidad en el largo plazo, muy dependiente de la longitud del estudio
% libres de progresión confirmada en EDSS a 3 ó 6 meses	Medida fácilmente entendible, útil en ensayos con moléculas de alta eficacia	Infraestima el % de pacientes que incrementan su discapacidad en el largo plazo, muy dependiente de la longitud del estudio
% con mejoría confirmada en EDSS	Útil para valorar mejoras de la discapacidad, generalmente poco estudiados en los ensayos clínicos	Puede ser poco específico en relación con el mecanismo fisiopatológico relacionado con la mejora de la discapacidad
Cambio en medidas combinadas, incluidos NEDA y NEPAD	Mayor sensibilidad que las medidas no combinadas para detectar cambios de discapacidad, menor error tipo I, medida de valor en la práctica clínica	Las medidas combinadas deben incluir medidas no combinadas que tengan relación con el efecto de la medicación a estudio
<b>Patient-Reported Outcome Measures (PROM)</b>		
PROM	La información llega directamente del paciente	La información es subjetiva y puede ser muy variable para el mismo individuo en diferentes momentos

*Notas:* EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, MSFC: *Multiple Sclerosis Functional Composite*, PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*, 9HPT: *Nine hole peg test*, T25FW: *Timed 25 feet foot walk test*, NEDA: *No Evidence of Disease Activity*, NEPAD: *No Evidence of Progression or Active Disease*.

*Fuente:* Elaboración propia.

primeros son predominantes en los ensayos de forma recurrentes-remitentes de la enfermedad. Los segundos adquieren preponderancia en los estudios de las formas progresivas de la EM. Por su parte, los PROM han venido cobrando cada vez mayor importancia en la última década gracias al impulso recibido para su inclusión como objetivos de los ensayos clínicos por las agencias reguladoras.

## ■ 14.2.1. Marcadores de actividad inflamatoria

### ■ 14.2.1.1. Marcadores clínicos de actividad inflamatoria

En la actualidad disponemos de 18 principios activos/posologías diferentes para el tratamiento de la forma recurrente-remitente de la esclerosis múltiple. El diseño de los ensayos clínicos en este tipo de forma evolutiva de la enfermedad se basa en utilizar como objetivos primarios y secundarios la reducción de la actividad inflamatoria aguda responsable de los brotes que la caracterizan. Así, se han definido los siguientes criterios clínicos de medición de eficacia: frecuencia de los brotes (generalmente la tasa anualizada de brotes), porcentaje o número de pacientes con brotes respecto a los pacientes sin brotes, tiempo hasta el primer brote tras el inicio de la fase de ensayo, y criterios combinados.

Un brote es definido como aquel síntoma de nueva aparición o el empeoramiento de un síntoma previo que aparece al menos 30 días tras un brote previo, que dura al menos 24 horas y que no se da en el contexto de fiebre o infección. En la mayoría de los ensayos clínicos se exige que el brote sea confirmado objetivamente por un neurólogo, habitualmente ciego para el tratamiento recibido, y medido por un incremento de puntuación en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) y/o en alguno de sus sistemas funcionales. La medida de eficacia más comúnmente utilizada en relación con los brotes es la tasa anualizada. En más de la mitad de los más de 40 ensayos clínicos en EM recurrente-remitente llevados a cabo en las últimas décadas, la tasa anualizada de brotes fue el objetivo primario. Es un parámetro fácilmente medible y computable y tiene una gran significación clínica en formas recurrentes. Sin embargo, puede resultar poco específico porque no tiene en consideración la gravedad clínica del brote. Por este motivo, se ha intentado introducir la tasa anualizada de brotes severos, definidos por la necesidad de tratamiento corticoideo y/o de hospitalización del paciente. No obstante, la diferencia entre los procedimientos de los diferentes centros de los ensayos clínicos multicéntricos a estos dos respectos ha hecho poco estandarizable esta medida. La discriminación entre pacientes con y sin brotes está cobrando creciente valor como objetivo de eficacia fundamentalmente en los ensayos clínicos que evalúan medicamentos de alta eficacia, fármacos con los cuales se puede alcanzar el estatus de libre de actividad en brotes. Con un objetivo tan exigente, el factor tiempo es de gran importancia, siendo muy difícil mantener el estatus de libre de enfermedad en los ensayos clí-

nicos más prolongados. El objetivo clínico de tiempo hasta el primer brote es más frecuentemente utilizado en la fase de la esclerosis múltiple llamada síndrome desmielinizante aislado. Tiene particular relevancia en esta fase porque representa lo que tardará el paciente en tratamiento en convertirse en una esclerosis múltiple clínicamente definida al sufrir un segundo brote de la enfermedad. Así, en ensayos clínicos en síndrome desmielinizante aislado, el tiempo hasta el primer brote suele ser el objetivo primario del estudio. Finalmente, como medida combinada de eficacia en brotes, el parámetro más relevante utilizado en ensayo clínico es el tiempo hasta fracaso del tratamiento, el cual se define por la ocurrencia de cualquiera de uno de los dos siguientes eventos: brote o abandono del tratamiento por cualquier motivo.

#### ■ 14.2.1.2. Imagen por Resonancia Magnética (Sormani y Bruzzi, 2013)

La cuantificación de lesiones focales por medio de estudios de resonancia magnética es un objetivo primario en ensayos de fase II y un objetivo secundario en los ensayos de fase III realizados en esclerosis múltiple. Es una evaluación de especial importancia en las formas más inflamatorias de la enfermedad, esto es, en el síndrome desmielinizante aislado y la forma recurrente-remitente, aunque también se computa en las formas progresivas. Las dos mediciones más frecuentes son la presencia de lesiones que realzan contraste con Gadolinio en secuencias ponderadas en T1 y el incremento de lesiones en secuencias ponderadas en T2, ya que reflejan la presencia de actividad inflamatoria de la enfermedad. Las lesiones ponderadas en T1 que realzan con Gadolinio representan una dehiscencia de la barrera hematoencefálica en el momento en que se está realizando la resonancia y, por lo tanto, hablan de inflamación aguda. Dada la escasa duración (semanas) de estas lesiones en T1 realzadas por contraste, lo que limita su posibilidad de detección con resonancias poco frecuentes, se utiliza la comparación entre el número y volumen de las lesiones en T2 entre resonancias magnéticas sucesivas para determinar, en ausencia de inflamación aguda en T1, si han aparecido nuevas lesiones o estas han crecido en el intervalo entre dos resonancias. Esto significaría que entre ambos estudios radiológicos ha habido actividad inflamatoria, representada por dichas nuevas (o mayores en volumen) lesiones en T2. De hecho, un objetivo combinado de resonancia magnética que permite determinar con mayor precisión la actividad inflamatoria de la enfermedad es la cuantificación de lesiones combinadas activas (*combined unique active*, CUA), definidas por la suma de las lesiones que realzan con contraste en T1 en la última resonancia y las lesiones T2 nuevas o que han incrementado su tamaño entre las dos últimas resonancias.

La gran ventaja de los objetivos medidos por resonancia magnética es su objetividad y, en el caso de las formas inflamatorias, su sencillez en la evaluación y gran sensibilidad a los cambios. Además, los brotes clínicos pueden ser predichos de forma razonablemente precisa por los estudios de resonancia magnética, de tal forma que se ha postulado considerar, en el futuro, la utilización de los parámetros de resonancia magnética como objetivo primario de ensayos en esclerosis múltiple

en situaciones concretas como en la evaluación de biosimilares o genéricos de medicamentos con un bien conocido mecanismo de acción, o en EM pediátrica en la evaluación de fármacos ya aprobados para su uso en adultos.

## ■ **14.2.2. Marcadores de discapacidad (Lavery, Verhey y Waldman, 2014; y Cohen *et al.*, 2012)**

### ■ **14.2.2.1. Marcadores clínicos de discapacidad**

La medición de la progresión de la discapacidad suele ser un objetivo secundario en los ensayos clínicos en esclerosis múltiple recurrente-remitente pero el principal objetivo primario de los estudios en fases progresivas. Tras numerosos ensayos clínicos previos en formas progresivas con diferentes moléculas que no habían conseguido demostrar beneficio sobre la discapacidad, los recientes estudios ORATORIO (Ocrelizumab en EM primariamente progresiva) y EXPAND (Siponimod en EM secundariamente progresiva) han demostrado eficacia de los productos a estudio utilizando este objetivo primario. Los objetivos definidos para evaluar la progresión de la discapacidad pueden ser clasificados en cinco grupos: discapacidad como un valor continuo (empeoramiento en una escala de discapacidad, generalmente la EDSS), pacientes con/sin progresión confirmada de la discapacidad, pacientes con/sin mejoría confirmada de la discapacidad, tiempo hasta progresión confirmada, y criterios de medición combinados. El parámetro más frecuentemente utilizado es el cambio en la escala EDSS. El problema de la escala EDSS es que el incremento de la discapacidad no es lineal a lo largo de toda la escala (no es lo mismo, por ejemplo, cambiar de 1.0 a 1.5 que de 6.5 a 7.0, ya que en el primer caso el cambio es funcionalmente inapreciable y en el segundo, siendo también un empeoramiento de medio punto en la escala, el paciente pasa de caminar con dos muletas a no poder caminar y tener que desplazarse en una silla de ruedas). Además, la escala EDSS no mide adecuadamente variaciones de función de los miembros superiores, de la ambulación a corta distancia, o de la función cognitiva de los pacientes, por lo que pierde sensibilidad. Por último, la escala EDSS, sobre todo en las puntuaciones más bajas, se presta a una gran variabilidad intra e interobservadores. A pesar de todas estas limitaciones, la EDSS sigue siendo la escala más utilizada tanto en el pasado como en el presente para medir el cambio de discapacidad de los pacientes en los ensayos clínicos de EM. Para intentar compensar las limitaciones de esta escala, se han introducido otras como el test de los 25 pies (*Timed 25 feet footwalk test*, mide la velocidad en recorrer dicha distancia), el test de los nueve agujeros (*Nine hole peg test*, evalúa la destreza bimanual) y el PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*, mide la atención, concentración, memoria de trabajo y aritmética). Otros test cognitivos empleados en ensayos clínicos para evaluar la progresión de los déficits, infrarrepresentados en la escala EDSS, son el SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*)

o el más completo BRN-B (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*), entre otros.

La medición binaria de la progresión de la discapacidad, clasificando en pacientes que progresan y pacientes que no lo hacen, se ha utilizado de forma muy variable en los diferentes ensayos clínicos en EM. La progresión confirmada de la discapacidad se define como un empeoramiento de la puntuación en la escala EDSS de 1.5 puntos si partíamos de 0, de 1.0 punto si nos encontrábamos inicialmente entre 1.0 y 5.5, y de 0.5 punto si el paciente presentaba un EDSS superior a 5.5 antes del incremento. La confirmación del incremento en la puntuación se hace generalmente a los tres o seis meses de la primera medición, para intentar asegurarnos de que no es un incremento transitorio de la discapacidad (como podría ocurrir, por ejemplo, tras un brote). La confirmación de la progresión a tres o seis meses, no obstante, puede sobreestimar el incremento de la discapacidad en el largo plazo por lo que sería deseable que la confirmación de la discapacidad se hiciera a 12 o incluso a 24 meses. Aunque siguen sobreestimando el incremento de la discapacidad a largo plazo en un 20 % y un 11 % respectivamente, son medidas más precisas. La medición de la progresión de la discapacidad confirmada a 12 y 24 meses no se ha implementado aún en los ensayos clínicos. Otra forma de medir la progresión de la discapacidad es con el *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) que resulta de la aplicación combinada del test de los 25 pies, del test de los nueve agujeros y del PASAT, todos ellos nombrados anteriormente. Parece que el MSFC podría ser más sensible que la EDSS para medir cambios en la discapacidad. Sin embargo, su uso no ha reemplazado a la EDSS en los ensayos clínicos y aún menos en la práctica clínica debido a una mayor complejidad para interpretar los resultados desde un punto de vista clínico (Meyer-Moock *et al.*, 2014). Muestra de ello es que, en vez de abandonarla y sustituirla por otra, se siguen realizando propuestas de mejora de la escala EDSS como la de la evaluación de la agudeza visual mediante el uso de láminas de bajo contraste. Utilizadas en sustitución de las clásicas láminas de Snellen o de láminas de visión cercana, frecuentemente manejadas para la EDSS, dichas láminas de bajo contraste parecen tener validez, consistencia, reproducibilidad y ser clínicamente significativas en la detección de cambios en la agudeza visual de los pacientes con esclerosis múltiple (Balcer *et al.*, 2017).

Entre los parámetros que se utilizan para medir la mejoría de la discapacidad, el más utilizado es la mejoría confirmada evaluada mediante la escala EDSS. Tal y como el empeoramiento de la discapacidad, su mejoría también debe ser confirmada en el tiempo, al menos a los tres meses de la primera medición.

Finalmente, en cuanto a las medidas combinadas de medición de la discapacidad, se ha visto que podría ser más sensible definir la progresión como el cumplimiento de uno de los tres eventos siguientes: progresión de la EDSS (1.0 punto si la puntuación de origen era de 5.5 o menos, 0.5 punto si era de 6.0 o más), incremento de más del 20 % en el tiempo para recorrer 25 pies, o incremento de 20 % en el test de los nueve agujeros.

#### ■ 14.2.2.2. *Imagen por resonancia magnética (Sormani y Bruzzi, 2013)*

La atrofia encefálica mide la neurodegeneración, proceso íntimamente relacionado con la acumulación de discapacidad irreversible en pacientes con esclerosis múltiple. En este sentido, se puede medir el volumen encefálico global o el de una fracción del cerebro como pueden ser el volumen de la sustancia blanca o el volumen cortical. En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple recurrente-remitente, el efecto del tratamiento sobre la atrofia cerebral se correlaciona con la progresión de la discapacidad a dos años y es totalmente independiente de su efecto sobre las lesiones activas detectadas por resonancia magnética. Las dos medidas más frecuentemente utilizadas para medir la atrofia cerebral son la fracción de parénquima cerebral y el cambio en porcentaje del volumen cerebral. Las metodologías más universales para la determinación de fracciones de volumen cerebral concretas generalmente evalúan el volumen de la sustancia gris (corteza, tálamo, ...) o de la sustancia blanca. Es posible que la medición de cambios en el volumen de la sustancia gris sea más sensible a los cambios que la progresión de la atrofia cerebral global, y que se correlacione mejor que ésta tanto con la discapacidad global como con la discapacidad cognitiva de los pacientes con esclerosis múltiple.

La atrofia medular se produce a una ratio de hasta 2.2 %/año en las formas secundariamente progresivas de la enfermedad lo que parece apuntar a que sería un marcador sensible y clínicamente significativo de discapacidad. Generalmente se mide a nivel cervical y se asocia con la acumulación de discapacidad motora a largo plazo tanto en formas progresivas como en el síndrome desmielinizante aislado y la EM recurrente-remitente. En ensayos de formas primaria y secundariamente progresivas, la medición de la atrofia medular cervical se ha utilizado como objetivo secundario. Tiene ciertas limitaciones en cuanto a la estandarización de la técnica y su posibilidad de replicación entre centros.

#### ■ 14.2.2.3. *Tomografía de Coherencia Óptica (OCT, Optical Coherence Tomography) (Saidha et al., 2015)*

Capaz de medir la pérdida neuronal y axonal en la vía óptica anterior, se correlaciona con la clínica visual pero también con el proceso de neurodegeneración, sobre todo en las formas progresivas de la enfermedad. Por este motivo se ha incluido como objetivo exploratorio en ensayos clínicos de neuritis óptica pero también de EM sin clínica de neuritis óptica. Es una técnica de fácil realización y consistente, pero se necesitan datos a más largo plazo para poder estandarizarla como objetivo principal de ensayos clínicos.

### ■ 14.2.3. Combinación de resultados clínicos y de resonancia magnética para la medición global de la eficacia (actividad inflamatoria y progresión de la discapacidad) (Giovannoni *et al.*, 2017; Parks *et al.*, 2017; Wolinsky *et al.*, 2017)

El concepto de una medida combinada clínico-radiológica para medir la actividad de la esclerosis múltiple data de 2006. En el ensayo clínico fase III de Natalizumab, uno de los parámetros más precisos para predecir ausencia de progresión en el seguimiento de los pacientes fue la combinación de tres elementos: ausencia de brotes sumado a ausencia de progresión en la EDSS y a ausencia de lesiones nuevas/mayores en T2 más ausencia de lesiones que realcen con Gadolinio en T1. Nace así el concepto de NEDA (*No Evidence of Disease Activity*). Algunos autores han propuesto añadir a esta definición la ausencia de progresión anormalmente rápida de la atrofia cerebral (por encima de 0.4 % al año), lo que se conoce como NEDA-4, dada la correlación ya comentada entre progresión radiológica anormal de la atrofia y mayor velocidad de acumulación de discapacidad física y cognitiva.

Un concepto aún más reciente es el de NEPAD (*No Evidence of Progression or Active Disease*). Es la medida combinada que cumple todos los siguientes criterios: no hay progresión confirmada a las 12 semanas de la discapacidad de 1.0/0.5 puntos en la EDSS si la EDSS basal era de  $\leq 5.5$ / $>5.5$  respectivamente, no evidencia confirmada a las 12 semanas de la discapacidad medida por un incremento de 20 % en el test de los nueve agujeros, no evidencia confirmada a las 12 semanas de la discapacidad medida por un incremento de 20 % en el test de los 25 pies, ausencia de lesiones nuevas/mayores en T2 + ausencia de lesiones que realcen con Gadolinio en T1, y ausencia de brotes. En el ensayo clínico ORATORIO (Ocrelizumab en EM primariamente progresiva), los pacientes que recibieron el tratamiento activo tuvieron tres veces más probabilidades de cumplir criterios NEPAD a las 120 semanas que los que recibieron placebo. Esto parece indicar que, aunque extraordinariamente exigente, la medida combinada NEPAD podría ser útil para confirmar la ausencia de elementos clínicos y radiológicos de actividad inflamatoria y de progresión en la forma primariamente progresiva de la esclerosis múltiple.

### ■ 14.2.4. Resultados en salud reportados por el paciente (*Patient-reported outcome measures, PROM*) (Khurana *et al.*, 2017)

Utilizados para evaluar el impacto de la EM en las actividades de la vida diaria, la funcionalidad de los pacientes y su calidad de vida, están cada vez más presentes entre los objetivos de los ensayos clínicos en esta enfermedad (Tabla 2). Los PROM pueden ser medidos con escalas genéricas (como la SF-36) o específicas de la enfermedad que estemos evaluando. Algunos ejemplos de escalas específicas para la EM son los siguientes: *Multiple sclerosis impact scale* (MSIS:29), *Patient-Reported Indices in Multiple Sclerosis* (PRIMUS), *Multiple Sclerosis Quality of Life 54 items* (MSQoL-54), *Multiple Sclerosis Quality of Life* (MUSIQoL), *Functional Assessment*

of Multiple Sclerosis (FAMS), Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life (LMSQoL) y Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). Otras escalas están dirigidas a evaluar síntomas concretos como la capacidad ambulatoria o la muy prevalente fatiga de los pacientes con EM. Algunos ejemplos son la MSWS-12 (*Multiple Sclerosis Walking Scale-12 ítems*), la *Fatigue Impact Scale* (FIS) y la *Fatigue Severity Scale* (FSS). La MSWS-12 ha servido para evaluar la respuesta a Fampridina en ensayos clínicos, considerándose un cambio clínicamente significativo una pérdida de 4 a 6 puntos en la escala.

Tabla 2.

### PRINCIPALES ESCALAS DE OBJETIVOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES UTILIZADAS EN ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE III EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Medida	Características
Arminex	Escala que describe la funcionalidad del miembro superior
PRIMUS	Calidad de vida y funcionalidad
EQ-5D o MSQoL-54	Calidad de vida
FIS	Fatiga
MSWS-12	Calidad de la marcha
MSIS-29	Impacto físico y psicológico de la enfermedad
SF-36	Calidad de Vida
TSQM	Satisfacción con el tratamiento

*Notas:* PRIMUS: *Patient-Reported Indices for Multiple Sclerosis*, EQ-5D: *EuroQoL 5 dimensions*, MSQoL-54: *Multiple Sclerosis Quality of Life (54 items)*, FIS: *Fatigue Impact Scale*, MSWS-12: *Multiple Sclerosis Walking Scale (12 items)*, MSIS-29: *Multiple Sclerosis Impact Scale (29 items)*, SF-36: *Short Form 36 Health Survey*, TSQM: *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medicines*.

*Fuente:* Elaboración propia.

#### ■ 14.2.5. Métodos de expresión de los resultados de eficacia en ensayos clínicos

En los ensayos en esclerosis múltiple recurrente-remitente, la evidencia se expresa generalmente en forma de riesgo/proporción de evento, reducción del riesgo, reducción del riesgo relativo, razón de riesgo, y reducción relativa del número de lesiones en la resonancia magnética. Una forma muy clínica de expresar los resultados es por medio de los NNT (*Number Needed to Treat*). A pesar de las limitaciones metodológicas y las precauciones que hay que observar en la interpretación de los resultados (Okwuokenye *et al.*, 2017), resulta fácilmente comprensible para el médico clínico interpretar los valores NNT para tener una idea de la amplitud del efecto y así poder aplicar este conocimiento a la práctica individualizada con los pacientes. Se han realizado algunos estudios de revisión sistemática aplicando esta metodología a los ensayos clínicos en esclerosis múltiple recurrente-remitente, con resultados no siempre esperados (Mendes, Alves y Batel-Marques, 2016).

### ■ 14.3. RESULTADOS EN SALUD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

#### ■ 14.3.1. Evaluación de la EFECTIVIDAD (Tur *et al.*, 2018; Karabudak *et al.*, 2015)

Los ensayos clínicos permiten conocer la eficacia de una molécula en un grupo poblacional bien definido y delimitado por unas características muy concretas, durante un periodo de seguimiento generalmente corto. Además, en los ensayos clínicos, dicha búsqueda de eficacia obliga al uso de medidas que se caractericen ante todo por una alta sensibilidad que permita discriminar entre las diferentes opciones terapéuticas. Contrariamente, en la práctica clínica las medidas usadas se emplean para monitorizar la evolución de la enfermedad durante largos periodos de tiempo (décadas), evaluar la respuesta al tratamiento y guiar las decisiones terapéuticas en un solo individuo, el paciente, procurándose por encima de todo que sean medidas de alta especificidad, aunque sea a expensas de cierta pérdida de sensibilidad. De esta forma, puede ser deseable utilizar algunos parámetros de los ensayos clínicos en la práctica habitual pero otros factores, entre ellos los PROM (aceptación del tratamiento y percepción del riesgo por parte del paciente, por ejemplo) van a cobrar gran importancia en este último contexto.

##### ■ 14.3.1.1. Resultados clínicos

En la práctica clínica se siguen utilizando criterios de medición de brotes y de progresión de la discapacidad, ya que son los que caracterizan a la esclerosis múltiple (Tabla 3).

La medición del número de brotes en un periodo de tiempo dado, generalmente entre 6 meses y 1 año, es el elemento utilizado en la práctica clínica habitual para evaluar la actividad en brotes. La presencia de brotes, sobre todo en los primeros años de la enfermedad, se ha asociado tanto con una mayor posibilidad de alcanzar un EDSS de 6.0 (limitación severa de la movilidad) como de pasar a una forma secundariamente progresiva (Tremlett *et al.*, 2009).

La discapacidad se cuantifica generalmente gracias a la escala EDSS. Esta escala permite interpretar fácilmente a qué estado clínico corresponde cada valor numérico, sobre todo por encima de 4.0, valor a partir del cual la influencia de la deambulación en la puntuación es mayor. Como ya hemos señalado anteriormente, la EDSS peca de poca reproducibilidad intra e inter-evaluadores y tiene poca sensibilidad al cambio para datos de elevada importancia clínica como la destreza de miembros superiores y, sobre todo, la afectación cognitiva. Mucho menos utilizada en la práctica clínica, tal y como sucede en los ensayos clínicos, la escala combinada MSFC tiene la ventaja respecto a la EDSS de que evalúa bien la función

Tabla 3.

## MEDIDAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS PRINCIPALES UTILIZADAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

### Objetivos clínicos y radiológicos principales utilizados en la práctica clínica

#### Objetivos clínicos

Número de brotes en un periodo de tiempo.

Cambio de EDSS en la evolución o puntuación al final de un periodo de seguimiento.

*Timed 25 feet Walk Test (T25FW)*: z-score al final del periodo de seguimiento o cambio en el tiempo.

*9-Hole Peg Test (9-HPT)*: z-score al final del periodo de seguimiento o cambio en el tiempo.

*Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*: z-score al final del periodo de seguimiento o cambio en el tiempo.

*Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*: número de aciertos en 90 segundos o z-score al final del periodo de seguimiento o cambio en el tiempo.

*Fatigue Impact Scale (FIS)*, *Fatigue Severity Scale (FSS)*: puntuación al final del periodo de seguimiento.

#### Objetivos radiológicos

Lesiones encefálicas en T2: número de lesiones nuevas o que han aumentado de volumen entre dos estudios por resonancia magnética.

Lesiones encefálicas en T1 que realzan con Gadolinio: número de lesiones por estudio de resonancia magnética.

Lesiones encefálicas en T1 que no realzan con Gadolinio: número de lesiones por estudio de resonancia magnética.

Número de lesiones medulares en T2: número de lesiones por estudio de resonancia magnética.

*Nota*: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

*Fuente*: Elaboración propia.

de miembros superiores y la cognitiva, pero como desventajas que necesita una población sana de referencia para comparar los valores y que obliga a definir qué es un cambio clínicamente significativo para que se confirme un deterioro funcional. Además, el PASAT presenta un fenómeno de aprendizaje por el cual pacientes que repiten las evaluaciones realizan éstas mejor, minimizando la capacidad de la herramienta de detectar posibles empeoramientos cognitivos en la evolución. Para intentar evitar este efecto de aprendizaje y, sobre todo, hacer una evaluación cognitiva más completa de los pacientes con esclerosis múltiple, se ha propuesto el uso de la batería BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*). Esta batería se compone del *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*, que mide la atención y la velocidad de procesamiento de la información, el *California Verbal Learning Test* (segunda edición) y el *Brief Visuospatial Memory Test* (versión revisada). Un test aún más completo, pero que requiere disponer de una hora y media para cada paciente y que es más difícil de interpretar (generalmente requiere personal especializado tal como un Neuropsicólogo), es el BRB-N. Por último, debido a que la realización de test cognitivos a pacientes con esclerosis múltiple es difícil por la complejidad de los mismos pero, sobre todo, por las limitaciones de tiempo que la

práctica clínica impone, herramientas informatizadas como el CogState®, que son realizadas online y autoadministradas por el paciente, pueden ser una solución de compromiso en algunos casos, al menos como herramienta de triaje de pacientes con sospecha de deterioro cognitivo.

En la práctica clínica son muy útiles los PROM mencionados anteriormente, midiendo elementos como calidad de vida, depresión, ansiedad, fatiga y otros elementos como la funcionalidad en la vida personal y profesional, grado de satisfacción con el tratamiento, etc. El problema de estas medidas es su interpretación dada la gran variabilidad inter e intraindividual, que se ve compensada en los ensayos clínicos por el tamaño muestral pero no en la práctica clínica a nivel individualizado. Además, requieren un tiempo importante para ser completados, hay muchas escalas disponibles, ninguna ha demostrado una clara superioridad respecto a las otras, y dan una gran cantidad de información que requiere de tiempo y esfuerzo para convertirla en datos útiles para la práctica clínica. En cualquier caso, parece claro que las prioridades de los pacientes y de los clínicos no siempre son las mismas, siendo necesario medir las prioridades de los enfermos para tener toda la información necesaria respecto a la evolución de la esclerosis múltiple y su respuesta al tratamiento.

Los PROM, tal y como se ha descrito previamente, pueden valorar la calidad de vida del paciente o síntomas específicos de la enfermedad como la fatiga o la capacidad de caminar. Sin embargo, existen también escalas que permiten determinar el impacto funcional que la esclerosis múltiple tiene en diversos aspectos de la vida del enfermo. Entre estos, uno muy importante por su relevancia en adultos jóvenes es el impacto a nivel laboral. La *Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire* (MSWDQ-23) es una herramienta autoadministrada para definir los problemas en el trabajo relacionados con la esclerosis múltiple y abarca tres dominios: físico, psicológico/cognitivo y barreras externas. Su versión en español, validada recientemente, se muestra fácil de realizar, exacta y sensible para utilizarla como un PROM que nos indique las limitaciones que la esclerosis múltiple impone a nuestros pacientes en el ámbito laboral (Martínez-Ginés *et al.*, 2018).

Se ha realizado algún intento adicional de ampliar las escalas de impacto de la esclerosis múltiple no sólo al enfermo si no también al cuidador. Con estas escalas se pretende ver dicho impacto de la enfermedad en el cuidador/acompañante principal del paciente. La escala *caregiver health-related quality of life in multiple sclerosis* (CAREQOL-MS) es una escala específica para esta enfermedad, compuesta de 24 *ítems*, creada y validada en España. Su uso, no obstante, es marginal en la práctica clínica habitual (Benito-León *et al.*, 2011).

#### ■ 14.3.1.2. Imagen por resonancia magnética (Sormani y Bruzzi, 2013)

Aunque no está perfectamente establecido, algunas recomendaciones internacionales sugieren la realización de resonancia magnética encefálica +/- medular

con una frecuencia anual en los pacientes con esclerosis múltiple, sobre todo si se encuentran en tratamiento. Si el tratamiento es el Natalizumab, y los pacientes son seropositivos para el virus John Cunningham, dicha frecuencia debe ser mayor. De la misma forma, se recomienda la realización de una resonancia magnética encefálica y/o medular ante la presencia de síntomas inesperados o atípicos. La resonancia, cuando se utiliza para la monitorización de la evolución de un paciente y para determinar la respuesta a un tratamiento, debe ser realizada idealmente utilizando la misma máquina y el mismo protocolo de recogida de imágenes que el de la resonancia magnética basal con la que se pretende comparar.

La medida de resonancia magnética más frecuentemente utilizada para determinar la evolución de la enfermedad y la respuesta a tratamiento es la presencia de lesiones ponderadas en T2 nuevas o de mayor tamaño. Su presencia se asocia a un peor pronóstico en los pacientes en tratamiento y puede indicar la necesidad de un cambio de tratamiento. La presencia de tres lesiones nuevas en T2 tras el primer año de tratamiento con Interferón  $\beta$  se asocia con un riesgo del 27 % de fracaso de tratamiento (incremento confirmado de EDSS o necesidad de cambio de tratamiento por falta de respuesta) y de un 22 % de riesgo de empeoramiento del EDSS en los siguientes tres años.

Otra medida de resonancia magnética habitualmente utilizada es la presencia de lesiones que realzan Gadolinio en secuencias ponderadas en T1. Esta secuencia permite la demostración de actividad inflamatoria sin la necesidad de comparar con una resonancia magnética previa, como ocurre con la determinación de nuevas lesiones en T2, manteniendo el valor predictivo de éstas en cuanto a mala evolución futura de la enfermedad. Como contrapartida, la fugacidad de las lesiones en T1 realzadas con Gadolinio, solamente de tres a seis semanas, hace que sea más difícil encontrarlas que las nuevas en T2 por lo que la determinación de éstas es preferible si no se pueden hacer las dos secuencias radiológicas. Además, el coste de la administración del contraste y los muy poco frecuentes, pero potencialmente graves, efectos adversos asociados a su uso son elementos a tener en cuenta al utilizar secuencias con Gadolinio.

La medición de la atrofia en la práctica clínica sigue siendo controvertida. Como hemos señalado, la progresión de la atrofia se asocia a mayor discapacidad física y cognitiva en los grupos de pacientes a estudio en los ensayos clínicos. Sin embargo, su aplicación como medida de uso común en la práctica clínica se ve limitada por diversos factores como la ausencia de claros valores normativos de pérdida de volumen cerebral en controles sanos de la misma edad y sexo, variaciones fisiológicas transitorias del volumen cerebral (debidas, por ejemplo, a deshidratación), y el uso de tratamientos inmunomoduladores que pueden modificar el volumen cerebral de forma transitoria al disminuir drásticamente la inflamación y, por lo tanto, el contenido de agua en el parénquima cerebral (concepto llamado pseudoatrofia).

### ■ 14.3.1.3. Medidas combinadas (clínicas + resonancia magnética)

No existe una evidencia muy sólida que soporte el uso del concepto NEDA (ausencia de brotes + ausencia de progresión en la EDSS + ausencia de lesiones nuevas/mayores en T2 y ausencia de lesiones que realcen con Gadolinio en T1) en la práctica clínica. Un estudio en 219 pacientes con EM mostró que aquellos pacientes que conseguían el estatus NEDA tras dos años de tratamiento tenían una alta probabilidad (78.3 %) de no progresar en la EDSS más de 0.5 puntos al cabo de siete años de seguimiento. Sin embargo, otro estudio similar realizado posteriormente no mostró beneficio del estatus NEDA al segundo año en cuanto al pronóstico en el seguimiento a 10 años. Más recientemente, un estudio retrospectivo de los pacientes del estudio fase III de Interferón  $\beta$ 1b confirmó que no tener brotes ni progresión de la discapacidad (NEDA clínico) tras dos años de tratamiento fue predictor de no fallecimiento, no progresión de la discapacidad a EDSS>6.0, no necesidad de silla de ruedas, y no paso a forma secundariamente progresiva en el seguimiento a 21 años ( $p=0.0029$ ) (Goodin *et al.*, 2018). Los criterios radiológicos de NEDA no añadieron, en este estudio, un mejor valor predictivo. La conclusión que se puede extraer de los diferentes estudios realizados al respecto hasta el momento es que el estatus NEDA probablemente tenga un valor predictivo positivo alto pero un valor predictivo negativo bajo: ser NEDA es probablemente indicativo de un buen pronóstico a largo plazo, pero no serlo no necesariamente indica un mal pronóstico. La implementación en la práctica clínica del concepto NEDA-4, que añade la no progresión anormalmente elevada de la atrofia cerebral medida por resonancia magnética, tiene los mismos problemas de aplicación en la práctica clínica que el NEDA y no se ha estandarizado aún para valorar pacientes de forma individualizada.

A día de hoy, todavía no se han publicado datos sobre la aplicación del concepto NEPAD en la práctica clínica.

### ■ 14.3.2. Bases de datos de vida real para la obtención de resultados en salud

Como consecuencia de la actividad asistencial y la variedad de medidas de resultados en salud expuestas, el sector sanitario dispone de numerosas fuentes de datos heterogéneas con gran cantidad de información relacionada con los pacientes, las enfermedades y los centros sanitarios. Son enormes cantidades de datos sobre salud recogidos en historias clínicas electrónicas, dispositivos de telemedicina, pruebas clínicas, e incluso en dispositivos móviles.

Son datos de vida real (Real World Data) que ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) define como datos usados para tomar decisiones sobre medicamentos o procedimientos médicos que se recogen fuera de los ensayos clínicos aleatorizados. Del análisis riguroso de esta información se extrae la denominada evidencia de vida real (Real World Evidence). Podría-

mos decir que la evidencia en el mundo real es el equivalente médico de *big data*, pues hace uso de conjuntos de datos muy grandes para determinar cómo funcionan las intervenciones sanitarias más allá del alcance de los ensayos clínicos.

Así pues, el análisis de esa gran cantidad de información puede ayudar a tomar decisiones tanto a los médicos como a los gestores de los centros sanitarios, con el objetivo de obtener mejores resultados en salud, además en el campo de la investigación se muestra como una herramienta con enorme potencialidad.

Iniciativas como el proyecto ICHOM (*International Consortium for Health Outcomes Measures*) (<https://www.ichom.org/>) tiene por objetivo definir los resultados de valor para el paciente en distintas condiciones médicas. Para alcanzar sus metas necesitan utilizar grandes volúmenes de información. La misión concreta de ICHOM es descubrir el potencial de la atención médica basada en el valor, definiendo conjuntos estándar globales de medidas de resultado que realmente importan a los pacientes, promoviendo la adopción y el informe de estas medidas en todo el mundo. ICHOM de momento en el campo de la neurología no han abordado la EM, y si la demencia y la enfermedad de Parkinson.

A modo de ejemplo, las siguientes iniciativas de análisis de *big data*, todas ellas patrocinadas tanto por entidades públicas como privadas, tienen establecido como objetivo el avance en el conocimiento de la esclerosis múltiple:

*The Big Multiple Sclerosis Data (BMSD) Network*: una iniciativa que reúne datos de registros franceses, daneses, italianos y suecos. Un gran volumen de datos longitudinales que responde a una necesidad científica en EM. En 2017 disponían de datos de 138.148 pacientes con EM (Iaffaldano *et al.*, 2017).

*The OPTIMIZE Project* (<https://www.optimize-ms.org/>): proyecto de ámbito europeo que propone una solución frente al panorama de desarrollo de múltiples bases de datos de investigación clínica en EM durante las últimas décadas, con acceso limitado y problemas de integración directa, que además no estandarizan o personalizan eficazmente los datos relevantes para la farmacovigilancia y la investigación de efectividad clínica. Se plantea el desarrollo de una herramienta flexible y eficiente de registro de datos de clínicos y pacientes, una plataforma abierta, con herramientas asociadas (aplicaciones de teléfonos inteligentes) para la captura de datos de biomarcadores clínicos, datos reportados por el paciente, e imágenes. OPTIMIZE está diseñado para usuarios médicos, investigadores y pacientes.

*The Big Data for Better Outcomes* (<http://bd4bo.eu/>): un programa de investigación europeo cuyo fin es la transformación del sistema de atención médica mediante el uso de *big data*. La iniciativa desarrollará plataformas para integrar y analizar diversos conjuntos de datos, enfocándose en los resultados que importan a los pacientes, y generando ideas significativas que ayudarán a mejorar la atención médica. Entre las entidades participantes que se han sumado a este proyecto se encuentra la European Multiple Sclerosis Platform.

### ■ 14.3.3. Factores determinantes de los resultados en salud consecuencia de la farmacoterapia

Por tener la EM características de enfermedad crónica, los resultados clínicos obtenidos como consecuencia de los tratamientos farmacológicos se encuentran influenciados por factores como la seguridad (efectos adversos, interacciones farmacológicas) y la adherencia y persistencia al tratamiento, así como el grado satisfacción y de formación del paciente, relativos a su enfermedad y su tratamiento.

#### ■ 14.3.3.1. Seguridad

Los fármacos o tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) actualmente disponibles difieren con respecto a propiedades farmacológicas, mecanismos de acción, eficacia, perfil de riesgo y efectos secundarios. Para la evaluación de seguridad, los ensayos controlados aleatorios no son completamente capaces de identificar eventos adversos raros. La fuente más rica de datos de seguridad se encuentra en la fase posterior a la comercialización. La evidencia de vida real y los estudios observacionales reflejan la utilidad de los medicamentos en la práctica asistencial, y tienen la capacidad de descubrir efectos adversos poco comunes o reacciones raras a medicamentos. El perfil de seguridad de los fármacos es un factor que influye en la adherencia y persistencia al tratamiento. En la cohorte italiana de 520 pacientes seguida por Ferraro *et al.* (2018) durante un año, los efectos adversos fueron la razón más frecuente de interrupción de los TME, tanto orales (62,24 %) como inyectables (60,25 %). El seguimiento de los efectos adversos por parte del equipo clínico permite tomar medidas a tiempo encaminadas a resolverlos o minimizarlos. Ello repercute positivamente en la adherencia al tratamiento, la satisfacción del paciente y mejora de su calidad de vida.

#### ■ 14.3.3.2. Interacciones farmacológicas

Los fármacos modificadores del curso de la enfermedad con frecuencia se acompañan de otros tratamientos farmacológicos (tratamientos sintomáticos, medicamentos sin receta, terapias alternativas iniciadas al margen del tratamiento médico convencional y sin control médico). Además, la EM, a pesar de debutar más frecuentemente en adultos jóvenes, se caracteriza por ser de larga evolución, de forma que los pacientes con el paso de los años pueden presentar comorbilidades que requerirán tratamiento farmacológico específico. Esto nos conduce a pacientes en los cuales la pluripatología y la polimedicación se añaden a la cronicidad que caracteriza la esclerosis múltiple. Es necesario tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, debido a su potencial influencia en la efectividad y seguridad de los tratamientos. Así, encontramos la recomendación de no administrar vacunas atenuadas vivas con fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores. En cuanto

a interacciones farmacocinéticas, a modo de ejemplo, citamos el incremento significativo de la exposición al Fingolimod por su administración conjunta con inhibidores del CYP3A4. Otro ejemplo lo encontramos en Teriflunomida, que inhibe entre otros el CYP2C8 in vivo, de forma que los medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se deben utilizar con precaución (Bainbridge, 2015).

También pueden ser relevantes las interacciones fármaco-alimento. Por ejemplo, la recomendación tras la administración de dimetilfumarato de evitar durante la primera hora, beber cantidades mayores de 50ml de bebidas alcohólicas fuertes (con volumen de alcohol >30 %), por riesgo de gastritis (Ficha técnica Tecfidera®, 2015).

#### ■ 14.3.3.3. Adherencia y persistencia

La falta de adherencia a los fármacos modificadores del curso de la enfermedad puede conducir a una progresión de la enfermedad más rápida e incapacitante y a un mayor consumo de recursos sanitarios. Se ha puesto de manifiesto a través de estudios observacionales tasas de adherencia al tratamiento por debajo del 80 % en proporciones relevantes de pacientes con EM. Así Burks, Marshall y Ye (2017) observaron una media de adherencia del 72,6 % en pacientes tratados con TME orales e inyectables, con porcentajes de pacientes no adherentes del 41,4 % y 38,6 % respectivamente. Otros autores arrojan cifras de 24,9 % de pacientes no adherentes (nivel de adherencia <80 %) a TME inyectables (Evans *et al.*, 2017). Se han identificado múltiples factores que pueden influir en el cumplimiento terapéutico: percepción de pérdida de efectividad, efectos adversos, así como factores neuropsiquiátricos como el olvido, la fatiga y la depresión como principales factores determinantes. Otros factores como EDSS, problemas con el dispositivo de inyección y frecuencia de la dosificación también han sido relacionados con la adherencia (Bartolomé-García *et al.*, 2017).

La persistencia se define como el tiempo durante el cual el paciente se administra la medicación desde el inicio hasta la interrupción por cualquier causa. La medida de la persistencia es relevante, entre otras razones porque es necesario un tiempo mínimo de duración del tratamiento para que los fármacos puedan desarrollar su efecto. Se han identificado como factores de discontinuación la edad al diagnóstico, edad del primer TME y EDSS basal (Bartolomé-García *et al.*, 2017; Correia *et al.*, 2016)

Es especialmente importante identificar a los pacientes que no siguen las recomendaciones de administración de sus tratamientos, analizar las causas y desarrollar estrategias individualizadas de tipo cognitivo, conductual, emocional y organizativo, para modificar estas actitudes o comportamientos, y con ello mejorar la efectividad de los tratamientos. La monitorización de la adherencia deberá ser continua y las estrategias para su mejora adaptables, por tratarse de un proceso dinámico.

Dado que el paciente con EM puede llegar a padecer un alto grado de discapacidad es necesario eliminar barreras físicas que faciliten el acceso a los fármacos y contribuyan a la mejora de la adherencia, por lo tanto, es importante desarrollar sistemas alternativos de dispensación (por ejemplo: dispensación a domicilio o *home delivery*).

#### ■ 14.3.3.4. Formación/información al paciente

Un paciente informado está en condiciones de hacerse con las riendas del control de su enfermedad, por ello el empoderamiento del paciente es clave a la hora de lograr resultados en salud. Para alcanzar ese estatus, el paciente necesita de información precisa e imparcial. Este conocimiento puede ayudar a prevenir las expectativas poco realistas, por ejemplo, en los efectos de las terapias, y sirve como recurso para ayudar a superar barreras (efectos secundarios y comorbilidades). Sin embargo, la evidencia que sustenta estas afirmaciones es de momento débil. A pesar de ello, las guías clínicas sobre EM han reconocido la necesidad de una información equilibrada, unido a la participación del paciente en la toma de decisiones. El "Código de Buenas Prácticas" sobre los derechos de las personas con EM considera que la entrega de información clara y concisa de alta calidad, desde el diagnóstico en adelante, es necesaria para empoderar al paciente y así poder autogestionar su enfermedad en la medida de lo posible (European Multiple Sclerosis Platform, 2015).

En este sentido, la MSIF (Multiple Sclerosis International Federation) ha publicado los siete principios para mejorar la calidad de vida del paciente con EM (Multiple Sclerosis International Federation, 2016) (Tabla 4). Concretamente su primer punto proclama: *El empoderamiento, la independencia y el papel central de las personas afectadas por la EM a la hora de tomar decisiones que les afecten.*

Tabla 4.

#### SIETE PRINCIPIOS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA

1	El empoderamiento, la independencia y el papel central de las personas afectadas por la EM a la hora de tomar decisiones que les afecten.
2	Acceso a tratamientos completos y eficaces, y prestación de las necesidades cambiantes relacionadas con la salud física y mental que surgen con la EM.
2	Apoyo a la red de familiares, amigos, seres queridos y cuidadores no remunerados.
4	Oportunidades de trabajo, voluntariado, educación y ocio accesibles y flexibles.
5	Lugares, tecnologías y transporte públicos y privados que sean accesibles.
6	Recursos económicos que se ajusten a las necesidades cambiantes y al coste de vida que supone la EM.
7	Actitudes, políticas y prácticas que promuevan la igualdad y planten cara al estigma y la discriminación.

Fuente: Multiple Sclerosis International Federation (2016).

#### ■ 14.3.3.5. *Satisfacción del paciente*

Doyle, Lennox y Bell, 2013, en un metaanálisis que incluye una amplia gama de grupos demográficos y patologías, encuentran evidencia de relación entre la experiencia positiva del paciente y la efectividad clínica. Las preferencias de los pacientes es uno de los factores a considerar para lograr un elevado grado de satisfacción con el tratamiento. Un estudio internacional realizado sobre 246 pacientes con EM (IMPrESS, 2018) (Kanavos *et al.*, 2016) muestra que los pacientes otorgan más valor a aspectos como la comodidad y la seguridad que los médicos. La incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico ha aumentado la complejidad del manejo farmacológico de la EM, pero a su vez, ha permitido adaptar los tratamientos a las diferentes características de los pacientes. Así, las preferencias de los pacientes son uno de los atributos a tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento, además de la efectividad, la seguridad y la eficiencia.

Al incorporar las preferencias de los pacientes en la toma de decisiones, el paciente se está corresponsabilizando y participando en la gestión de su propia salud. Para tomar decisiones el paciente necesita disponer de información suficiente para entender la enfermedad y su tratamiento. La adquisición de este conocimiento, le permitirá convertirse en un paciente con capacidad para decidir y resolver problemas, y con control sobre su vida, es decir, un paciente con capacidad de autogestión. Proporcionar información veraz, en lenguaje sencillo es responsabilidad de los profesionales sanitarios que atienden al paciente. Actuaciones encaminadas a promocionar la autogestión del paciente, tendrán como consecuencia mejoras en los resultados en salud (Jadad *et al.*, 2010).

#### ■ 14.3.4. **Modelo de atención sanitaria multidisciplinar y resultados en salud**

El trabajo multidisciplinar centrado en el paciente crónico constituye una herramienta para la mejora de los resultados en salud. El modelo de atención sanitaria centrada en los pacientes que hace un mejor uso de las habilidades de los distintos profesionales sanitarios intervinientes es el basado en equipos multidisciplinarios. Las interacciones entre sus miembros no solo mejoran el resultado final, además optimizan los recursos empleados en el proceso.

Este modelo de atención es el más adecuado para atender las necesidades del paciente con EM, por su carácter de enfermedad crónica. Los pilares fundamentales en la atención al paciente de EM están constituidos por la atención médica, farmacéutica y de enfermería, así como rehabilitadores, neuropsicólogos, asistentes sociales. Alcanzaremos resultados de salud óptimos actuando coordinadamente e incorporando la perspectiva de los pacientes.

La integración del farmacéutico hospitalario (FH) en el equipo asistencial que atiende al paciente con EM permite la realización de actividades de educación sobre

medicamentos y evaluación de su uso correcto en el inicio ya lo largo toda la terapia. Además, el contacto más frecuente del FH con el paciente, ligado generalmente, pero no exclusivamente, al acto de dispensación, permite fomentar la adherencia, el uso adecuado de medicamentos, la monitorización continua de la seguridad, y proporciona una vía de comunicación del paciente con el resto del equipo. Esto facilita el acceso del paciente al sistema, incrementando también su confianza. La mejora de los resultados del paciente es el objetivo prioritario de este modelo de atención que se caracteriza por estar centrada en el paciente. Existen evidencias de que este modelo beneficia clínicamente al paciente con EM, y como consecuencia, contribuye a aumentar la productividad en el trabajo, y disminuir la tasa de consumo de otros recursos de atención médica. Distintas experiencias (Hanson *et al.*, 2014 y Taddei-Allen *et al.*, 2017) desde diferentes modelos de provisión de atención sanitaria muestran resultados satisfactorios.

Desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria se ha iniciado una reingeniería de procesos de atención al paciente con tratamiento autoadministrado en domicilio denominada proyecto MAPEX. El proyecto se ha subdividido en patologías prevalentes, entre las cuales se encuentra la EM. Como consecuencia de esta iniciativa, ha surgido un nuevo grupo de trabajo entorno al paciente con EM (grupo GEAFEN), que agrupa a los farmacéuticos hospitalarios dedicados a la atención de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas en todos los ámbitos de atención hospitalaria.

Del proyecto MAPEX también ha surgido un nuevo enfoque de atención farmacéutica, el denominado modelo CMO. Este modelo incorpora como novedades más destacadas la estratificación de pacientes y la entrevista motivacional como herramienta fundamental para alcanzar los objetivos de resultados en salud del paciente. En consecuencia, se postula que el paciente afectado de EM con tratamiento autoadministrado en domicilio, por su complejidad, encontrará en este modelo de atención farmacéutica un abordaje pleno de sus necesidades de atención.

## ■ 14.4. RESULTADOS DE EFICIENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### ■ 14.4.1. Datos de eficacia y efectividad

Con un número creciente de fármacos modificadores del curso de la enfermedad para el tratamiento de la esclerosis múltiple, la necesidad de datos comparativos de eficacia y efectividad es cada vez más relevante. Sin embargo, los datos provenientes de ensayos clínicos o de la práctica clínica no son totalmente satisfactorios en este sentido. En los ensayos clínicos, la escasa duración de estos, la escasez de estudios comparativos entre diferentes alternativas, y lo restrictivo de las poblaciones evaluadas son algunos de los factores que limitan la utilidad de los datos. En la vida real, la falta de grupos control, la heterogeneidad de los grupos

de estudio, el alto número de pacientes que se pierden en los seguimientos, y un diseño frecuentemente retrospectivo tampoco permiten la extracción de datos concluyentes en muchas ocasiones.

Por estos motivos, cuando se intenta hacer una evaluación de la eficiencia de los medicamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple, una enfermedad de larga duración (más de 20 años de media desde el diagnóstico) se recurre a los datos de eficacia/efectividad en brotes, discapacidad, datos clínicos y radiológicos tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales, pero, para reducir el grado de incertidumbre se recurre a modelizaciones que permitan tomar decisiones.

#### ■ 14.4.2. Costes

Tal y como sucede en cualquier otra patología, la atención al paciente con esclerosis múltiple acarrea unos costes económicos que se pueden dividir en costes directos, indirectos y costes intangibles. Desde hace casi dos décadas (Henriksson *et al.*, 2001) sabemos que el coste global del cuidado de los pacientes aumenta en paralelo al incremento de la discapacidad de los enfermos. Los fármacos modificadores del curso de la enfermedad representaron el mayor peso dentro de los gastos directos, en pacientes con EDSS  $\leq 3.0$ . Sin embargo, los costes directos, exceptuando dichos fármacos, y los recursos no sanitarios fueron mayores en pacientes con discapacidades severas (EDSS  $\geq 7.0$ ). Este comportamiento en cuanto a los costes es reproducible de forma muy semejante en todos los países europeos, con ligeras diferencias regionales (Kobelt *et al.*, 2017). En España, el coste anual por paciente con esclerosis múltiple se sitúa en los siguientes valores: 20.600 euros para un paciente con EDSS entre 0 y 3, 48.500 euros para un paciente con EDSS entre 4.0 y 6.5, 68.700 euros para un paciente con EDSS entre 7 y 9 de EDSS. Dicho incremento en los costes no sólo no es paralelo al del tratamiento inmunomodulador si no inverso, ya que éste es de 12.644, 15.598 y 7.419 para cada uno de los tres grupos, respectivamente. Son fundamentalmente los costes informales los que incrementan la tarifa en los pacientes más discapacitados (Oreja-Guevara *et al.*, 2017).

#### ■ 14.4.3. Modelización

No habiendo dudas en cuanto a la efectividad de una intervención precoz en la EM, por su impacto en una menor acumulación de secuelas ¿se puede considerar que nuestras decisiones terapéuticas son coste-efectivas? Desde un punto de vista global/social, tratar pronto supone un gasto en fármacos costosos (impacto presupuestario, coste directo) en el paciente nada o levemente discapacitado que se compensaría con creces más adelante evitando una acumulación de discapacidad asociada a unos mayores costes globales (costes directos + costes indirectos +

costes de cuidado informal), como se ha mostrado anteriormente (Henriksson *et al.*, 2001; Kobelt *et al.*, 2017; Oreja-Guevara *et al.*, 2017).

Los estudios de eficiencia en esclerosis múltiple suelen ser de tipo coste-efectividad (generalmente basados en medidas de brotes y discapacidad medida por la escala EDSS) o de coste-utilidad (años de vida ajustados por la calidad, AVAC). Deben basarse en los objetivos clínicos y radiológicos descritos anteriormente para los ensayos clínicos y en los costes conocidos para las diferentes fases de la enfermedad, utilizando una modelización a un tiempo no inferior a 20 años ya que es el periodo mínimo de duración de la esclerosis múltiple, desde su diagnóstico. En este sentido, se han publicado recomendaciones específicas para la modelización de estudios de eficiencia de los tratamientos de la esclerosis múltiple (Thompson, Abdolahi y Noyes, 2013).

#### ■ 14.4.4. Gestión económica farmacoterapéutica de la esclerosis múltiple y resultados en salud

Los tratamientos utilizados en esclerosis múltiple pueden modificar la historia natural de la enfermedad, pero tienen un elevado impacto económico. Los sistemas sanitarios se enfrentan a una crisis de sostenibilidad que, unido a la necesidad de incorporar la innovación, obliga a los gestores a un cambio de enfoque y a un cambio de lenguaje que ha sustituido el término gasto por el término inversión. Es preciso conocer los resultados obtenidos con los recursos económicos consumidos, y así avanzar en la consecución de los resultados en salud más eficientes. Herramientas clásicas como estudios de impacto presupuestario, o el establecimiento y monitorización de indicadores económicos y de actividad, unidos a nuevas herramientas como los indicadores de eficiencia y el empleo de nuevos modelos de financiación, son necesarias para este cambio de enfoque en la gestión.

Es imprescindible estimar el impacto presupuestario al incorporar una innovación farmacológica. La prevalencia de la EM y el número de pacientes a tratar con la nueva alternativa terapéutica, son aspectos determinantes, junto con el coste de la innovación. Así, por ejemplo, el Servicio Catalán de Salud realizó un análisis del impacto presupuestario debido a la incorporación de teriflunomida, dimetil fumarato e interferón pegilado beta-1a. Dado que el coste anual de estos fármacos era similar al de los fármacos disponibles en ese momento para la primera línea de la EM-RR, se concluyó que su incorporación no conllevaría un aumento significativo del impacto presupuestario (Servicio Catalán de Salud, 2014). Al tiempo, es imprescindible establecer mecanismos y políticas sanitarias que faciliten y agilicen la incorporación de fármacos genéricos y biosimilares al arsenal terapéutico asistencial, para así disminuir costes que amortiguarán el impacto financiero derivado de la incorporación de la innovación farmacológica.

Los indicadores de calidad se utilizan cada vez más para la evaluación comparativa, como una herramienta de auditoría, o para medir el efecto de las interven-

ciones. El establecimiento por parte de la administración sanitaria de indicadores ligados a los resultados en salud, además de los clásicos indicadores económicos, de actividad y de proceso, constituyen una herramienta de ayuda a la gestión eficiente (Calvo, 2017). Algunos ejemplos de indicadores se muestran en la siguiente tabla (Tabla 5).

Tabla 5.

### EJEMPLOS DE INDICADORES RELACIONADOS CON LA FARMACOTERAPIA EN EM

Tipo indicadores	Ejemplos
Indicadores económicos	Coste tratamiento por paciente EM.
Indicadores de actividad	Número de pacientes con EM en TME.
Indicadores de proceso	Porcentaje de prescripciones de TME que se ajustan al protocolo institucional.
Indicadores de resultados en salud	Proporción de pacientes en tratamiento con TME sin progresión en la escala EDSS en un período fijado. Proporción de pacientes con tasa anual de brotes $\leq 1$ .

*Nota:* EM: Esclerosis Múltiple, TME: Tratamiento Modificador de la Enfermedad, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

*Fuente:* Elaboración propia.

Es necesario recurrir a nuevos modelos de financiación con el enfoque de pago por resultados, como los acuerdos de riesgo compartido ya sean financieros o de resultados en salud. Estos acuerdos deben ser sensibles a las modificaciones que pueda experimentar un mercado tan cambiante como el farmacéutico. Entre los acuerdos financieros se encuentra el techo de gasto por patología, que podría ser por ejemplo la sumatoria de los techos de gasto de cada uno de los TME utilizados en la EM. Para los acuerdos de resultado en salud, es preciso concretar las indicaciones y establecer las características del paciente candidato, seleccionar las variables de resultado a monitorizar, que deben estar estandarizadas y ser fácilmente medibles, y además fijar la frecuencia de medida (Espín, Oliva y Rodríguez-Barrios, 2010). Pueden seleccionarse variables basadas en las medidas clínicas como número de brotes en un periodo de tiempo, cambio de EDSS en la evolución, cambio en el tiempo del resultado del Test T25FW, o también, variables basadas en medidas radiológicas. Existen experiencias de acuerdos de pagos por resultados a nivel internacional, algunos controvertidos, que disponen de resultados de eficiencia publicados (Palace *et al.*, 2015; Slof, Ruiz y Vila, 2015). Ejemplos de estos acuerdos se muestran en la Tabla 6.

Son todos ellos ejemplos de modelos de colaboración entre gestores de salud e industria innovadora basados en una retribución por los resultados en salud conseguidos. Se trata de soluciones cuyo objetivo es contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario, facilitando la incorporación de nuevas tecnologías en un escena-

Tabla 6.

## EJEMPLOS DE ACUERDOS DE PAGO POR RESULTADOS

País/año del acuerdo	Fármaco	Descripción del acuerdo de pago por resultados
<b>Reino Unido/2002</b> Department of Health, 2002	Interferón beta y acetato de glatiramero	Los precios de los medicamentos se establecieron cerca de los niveles comerciales, pero se reducirían si los resultados de los pacientes fueran inferiores a los requeridos para cubrir un costo por QALY de 36000€.
<b>Italia/2013</b> Agenzia Italiana del Farmaco, 2014	Nabiximols (Sativex®)	Acuerdo de participación en el coste ( <i>costsharing</i> ), con 50 % de reembolso del coste de 6 semanas o 3 semanas gratuitas para todos los pacientes elegibles, y un acuerdo de pago por resultados, con el reembolso del 100 % del coste en los pacientes que no responden a las 4 semanas (sin mejoría del 20 % en NRS- <i>Numerical Ranting Scale</i> para espasticidad)
<b>España/2013</b> Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2013	Fampridina (Fampyra®)	Las dos primeras semanas de tratamiento sin coste, tras este periodo, si se consigue una mejoría de la marcha $\geq 20$ % evidenciada mediante la aplicación del test de los 25 pies y la escala de 12 <i>ítems</i> , el paciente continúa la terapia financiándolo el Sistema Nacional de Salud

*Nota:* EM: Esclerosis Múltiple, TME: Tratamiento Modificador de la Enfermedad, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

*Fuente:* Elaboración propia.

rio cambiante debido al continuo desarrollo que está experimentando el abordaje terapéutico de la EM.

## 14.5. CONCLUSIONES

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y degenerativa del sistema nervioso central que se diagnostica en torno a los 30 años de edad.
- Se caracteriza por la presencia de episodios desmielinizantes agudos de origen inflamatorio, responsables de los brotes clínicos del fenotipo más frecuente de la enfermedad.
- Por otro lado, existe un proceso neurodegenerativo que, independientemente de los brotes, se relaciona íntimamente con la acumulación progresiva de síntomas y signos asociados con la enfermedad.
- Tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica, el efecto de un fármaco para la esclerosis múltiple se evalúa midiendo sus resultados sobre la actividad inflamatoria y sobre el acúmulo de discapacidad.

- La actividad inflamatoria se determina con parámetros clínicos (número, frecuencia, gravedad de los brotes) y paraclínicos (lesiones que realzan contraste con Gadolinio en secuencias ponderadas en T1 y el incremento del número o el tamaño de las lesiones en secuencias ponderadas en T2).
- Lo mismo sucede con la discapacidad, aunque los parámetros de medición son diferentes (empeoramiento en una escala de discapacidad, generalmente la EDSS, como parámetro clínico; atrofia cerebral, como ejemplo de parámetro radiológico).
- Unos objetivos de eficacia/efectividad más exigentes son las medidas combinadas ya que valoran conjuntamente la actividad inflamatoria y la progresión de la discapacidad mediante parámetros clínicos y radiológicos: NEDA (*No Evidence of Disease Activity*); NEPAD (*No Evidence of Progression or Active Disease*).
- En la práctica clínica, en una enfermedad crónica y compleja como la esclerosis múltiple, cabe señalar la importancia de las bases de datos de vida real para la obtención de resultados en salud.
- Además, por ser una enfermedad crónica, los resultados clínicos obtenidos en la esclerosis múltiple como consecuencia del uso de medicamentos se encuentran influenciados por factores como los efectos adversos y las interacciones farmacológicas de los mismos, la adherencia y la persistencia al tratamiento, la formación/información de los pacientes que los usan y el grado de satisfacción de éstos con su utilización.
- En cuanto los resultados de eficiencia de los tratamientos para la esclerosis múltiple, los estudios al respecto deben basarse en los objetivos clínicos y radiológicos descritos anteriormente para los ensayos clínicos y en los costes conocidos para las diferentes fases de la enfermedad, utilizando una modelización a un tiempo no inferior a 20 años ya que es el periodo mínimo de duración de la esclerosis múltiple, desde su diagnóstico.

## ■ REFERENCIAS

- AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO. (2014). [Internet]. Disponible en: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/43\\_Sativex\\_18.02.2014.zip](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/43_Sativex_18.02.2014.zip) [acceso 19 de noviembre de 2018].
- BAINBRIDGE, J. L. (2015). Putting the Action in Drug-Interaction: Disease Modifying Therapies (DMTs) in the Aging Adult. En: *2015 The Consortium of Multiple Sclerosis Centers Annual Meeting*. Indianapolis, 7-30 mayo, 2015. Disponible en: [https://cdn.ymaws.com/www.msccare.org/resource/resmgr/2015AM/S15\\_Bainbridge\\_MS\\_Symptoms\\_D.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.msccare.org/resource/resmgr/2015AM/S15_Bainbridge_MS_Symptoms_D.pdf) [acceso 19 de noviembre de 2018].
- BALCER, L. J., RAYNOWSKA, J., NOLAN, R. *et al.* (2017). Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *MultScler*, 23(5), pp. 734-747.
- BARTOLOMÉ-GARCÍA, E., USARRALDE-PÉREZ, Á., SANMARTÍN-FENOLLERA, P. y PÉREZ ENCINAS, M. (2017). Persistence and adherence to interferon and glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis *Eur J Hosp Pharm*. Published online first: 31 August 2017. doi: 10.1136/ejpharm-2017-001286.

- BENITO-LEÓN, J., RIVERA-NAVARRO, J., GUERRERO, A. L. *et al.* (2011). Caregiver quality of life in multiple sclerosis (CAREQOL-MS) Study Group. The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol*, 64, pp. 675–686.
- BURKS, J., MARSHALL, T. S. y YE, X. (2017). Adherence to disease-modifying therapies and intestine impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*, 9, pp. 251-260.
- CALVO, M. J. (2017). Visión y alternativas desde la gestión en las Comunidades Autónomas. Medicamentos, precios y salud. En: *62 Congreso Nacional SEFH*, Madrid, 18-21 octubre. . Disponible en: [https://www.sefh.es/eventos/62congreso/ponencias/maria\\_jose\\_calvo\\_SEFH\\_2017\\_DEFINITIVA.pdf](https://www.sefh.es/eventos/62congreso/ponencias/maria_jose_calvo_SEFH_2017_DEFINITIVA.pdf) [acceso 20 de noviembre de 2018].
- COHEN, J. A., REINGOLD, S. C., POLMAN, C. H. y WOLINSKY, J. S. (2012). International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol*, 11(5), pp. 467-476.
- CORREIA, I., MARQUES, I. B., SOUSA, M. *et al.* (2016). Predictors of first-line treatment persistence in a Portuguese cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, 36, pp. 73–78.
- DEPARTMENT OF HEALTH. (2002). Cost effective provision of disease modifying therapies for people with multiple sclerosis. London: Health Service Circular (2002/004), Stationery Office.
- DOYLE, C., LENNOX, L. y BELL, D. (2013). A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open*, 3(1), pii: e001570. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001570
- ESPÍN, J., OLIVA, J. y RODRIGUEZ-BARRIOS, J. M. (2010). Esquemas innovadores de mejora del acceso al Mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. *Gac Sanit*, 24(6), pp. 491–497.
- EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM. (2015). *The European Code of Good Practice in MS*. Disponible en: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2015/06/140824-Revised-Code-of-Good-Practice.pdf> [acceso 19 de noviembre de 2018].
- EVANS, C., MARRIE, R. A., ZHU, F. *et al.* (2017). Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis and subsequent hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 26(6), pp. 702-711.
- FERRARO, D., CAMERA, V., BALDI, E. *et al.* (2018). First-line disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence. *Curr Med Resección Opin*, 12, pp. 1-5.
- FICHA TÉCNICA TECFIDERA® 2015 [acceso 10 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf) [acceso 1 de junio de 2016].
- GIOVANNONI, G., TOMIC, D., BRIGHT, J. R. y HAVRDOVÁ, E. (2017). "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 23(9), pp. 1179-1187.
- GOODIN, D. S., REDER, A. T., TRABOULSEE, A. L. *et al.* (2018). IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the 16- and 21-Year LTF Investigators. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. *Mult Scler*, 2018, 1352458518773511.
- HANSON, R. L., HABIBI, M., KHAMO, N., ABDU, S. y STUBBINGS, J. (2014). Integrated clinical and specialty pharmacy practice model for management of patients with multiple sclerosis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71(6), pp. 463-469.
- HENRIKSSON, F., FREDRIKSON, S., MASTERMAN, T. y JÖNSSON, B. (2001). Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross sectional study in Sweden. *Eur J Neurol*, 8, pp. 27-35.
- IAFFALDANO, P., BUTZKUEVEN, H., HILLERT, J. *et al.* (2017). Big Multiple Sclerosis Data network: data sharing among five large MS registries. En: *ACTRIMS-ECTRIMS 2017*. París, 26 de octubre, 2017; abstract200393. Disponible en: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS->

- ECTRIMS2017/200393/pietro.iaffaldano.big.multiple.sclerosis.data.network.data.sharing.among.five.html [acceso 20 de noviembre de 2018].
- JADAD, A., CABRERA, A., LYONS, R. F., MARTOS, F. y SMITH, R. (2010). When people live with multiple chronic diseases: A collaborative approach to an emerging global challenge. *EASP*, 5, pp. 117-138.
- KANAVOS, P., TINELLI, M., EFTHYMIADOU, O., VISINTIN, E., GRIMACCIA, F. y MOSSMAN, J. (2016). *Towards better outcomes in multiple sclerosis by addressing policy change: The International MultiPIE Sclerosis Study (IMPrESS)*. The London School of Economics and Political Science, 2016 Disponible en: <http://www.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/research/LSEHealth/MTRG/IMPRESS-Report-March-2016.pdf> [acceso 19 de noviembre de 2018].
- KARABUDAK, R., DAHDALEH, M., ALJUMAH, M. *et al.* (2015). Functional clinical outcomes in multiple sclerosis: Current status and future prospects. *Mult Scler Relat Disord*, 4(3), pp. 192-201.
- KHURANA, V., SHARMA, H., AFROZ, N., CALLAN, A. y MEDIN, J. (2017). Patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a systematic comparison of available measures. *Eur J Neurol*, 24(9), pp. 1099-1107.
- KOBELT, G., THOMPSON, A., BERG, J., GANNEDAHL, M. y ERIKSSON, J. (2017). MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*, 23(8), pp. 1123-1136.
- LAVERY, A. M., VERHEY, L. H. y WALDMAN, A. T. (2014). Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *MultSclerInt*, 2014, p. 262350.
- MARTÍNEZ-GINÉS, M. L., GARCÍA-DOMÍNGUEZ, J. M., FORERO, L. *et al.* (2018). Spanish validation of a specific measure to assess work-related problems in people with multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23). *Mult Scler Relat Disord*, 22, pp. 115-119.
- MENDES, D., ALVES, C. y BATEL-MARQUES, F. (2016). Benefit-risk of therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 30(10), pp. 909-929.
- MEYER-MOOCK, S., FENG, Y. S., MAEURER, M., DIPPEL, F. W. y KOHLMANN, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 14, p. 58.
- MINISTERIO DE SANIDAD SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. (2013). *Nomenclátor*, suplemento septiembre 2013. Real e Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Sevilla [Internet] Disponible en: <http://profesionales.farmaceticosdesevilla.es/opencms/export/sites/default/Proyecto/proyecto/RICOFs/Circulares/Circulares2013381.pdf> [acceso 20 de noviembre de 2018].
- MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. (2016). *Seven principles to improve quality of life*. Disponible en: <https://www.msif.org/living-with-ms/what-influences-quality-of-life/seven-principles-to-improve-quality-of-life/> [acceso 19 de noviembre de 2018].
- VAN MUNSTER, C. E. y UITDEHAAG, B. M. (2017). Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 31(3), pp. 217-236.
- OKWUOKENYE, M., ZHANG, A., PACE, A. y PEACE, K. E. (2017). Number Needed to Treat in multiple sclerosis clinical trials. *Neurol Ther*, 6(1), pp. 1-9.
- OREJA-GUEVARA, C., KOBELT, G., BERG, J., CAPSA, D. y ERIKSSON, J. (2017). European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results por Spain. *Mult Scler*, 23(2\_suppl), pp. 166-178.
- PALACE, J., DUDDY, M., BREGENZER, T. *et al.* (2015). Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol*, 14(5), pp. 497-505.
- PARKS, N. E., FLANAGAN, E. P., LUCCHINETTI, C. F. y WINGERCHUCK, D. M. (2017). NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci*, 383, pp. 31-34.

- SAIDHA, S., AL-LOUZI, O., RATCHFORD, J. N. *et al.* (2015). Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Ann Neurol*, 78(5), pp. 801-813.
- SERVICIO CATALÁN DE SALUD. (2014). *Informe técnico CAMHDA dimetil-fumarato-teriflunomida-peginterfero-beta1a*. Disponible en: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/dimetilfumarat/Informe-tecnic-CAMHDA-dimetil-fumarat-teriflunomida-i-peginterfero-beta1a.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/dimetilfumarat/Informe-tecnic-CAMHDA-dimetil-fumarat-teriflunomida-i-peginterfero-beta1a.pdf) [acceso 20 de noviembre de 2018].
- SLOF, J., RUIZ, L. y VILA, C. (2015). Cost-effectiveness of Sativex in multiple sclerosis spasticity: new data and application to Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 15(3), pp. 379-391.
- SORMANI, M. P. y BRUZZI, P. (2013). MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol*, 12(7), pp. 669-676.
- TADDEI-ALLEN, P., KING, M., OELOFSEN, M. y PAGE, R. (2017). Implementing a Pharmacist-Led Multiple Sclerosis Specialty Pharmacy Clinical Outreach Program. Poster NASP.
- THOMPSON, J. P., ABDOLAHI, A. y NOYES, K. (2013). Modelling the cost effectiveness of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: issues to consider. *Pharmacoeconomics*, 31(6), pp. 455-469.
- TREMLET, H., YOUSEFI, M., DEVONSHIRE, V., RIECKMANN, P. y ZHAO, Y. (2009). UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*, 73(20), pp.1616-1623.
- TUR, C., MOCCIA, M., BARKHOF, F. y cols. (2018). Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol*, 14(2), pp. 75-93.
- WOLINSKY, J., MONTALBAN, X., KAPPOS, L. *et al.* (2017). Evaluation of no evidence of progression active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(5), pp. e31-e32.