

Colección

Trabajos Clave

Serie

Esclerosis Múltiple

Dimetil Fumarato

Beneficios del Tratamiento Temprano con Dimetil Fumarato

*Ruhr University, Bochum, Alemania; Queen Mary University
of London, Londres, Reino Unido*

Neurology and Therapy
5(1):45-57, Jun 2016



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Beneficios del Tratamiento Temprano con Dimetil Fumarato

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results from an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies

de

Gold R, Giovannoni G, Marantz J y colaboradores

integrantes de

Ruhr University, Bochum, Alemania; Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido.

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Neurology and Therapy

5(1):45-57, Jun 2016

El tratamiento con dimetil fumarato de liberación prolongada desde las primeras etapas de la esclerosis múltiple en recaída-remisión, brinda ventajas al reducir la cantidad de recaídas y la progresión clínica.

Introducción

Según lo estimado, más de 2 millones de individuos padecen esclerosis múltiple (EM) en todo el mundo, una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central. En la mayoría de los casos, la EM es de tipo remitente recidivante (EMRR), es decir, se asocia con recaídas esporádicas que afectan la función neurológica, generan discapacidad y disminuyen la calidad de vida y el estado general de salud. No obstante, el nivel de gravedad y recuperación es variable.

En un principio, los pacientes con EM presentan lesiones inflamatorias subclínicas que pueden observarse mediante resonancia magnética (RM). Luego, aparecen las manifestaciones clínicas aisladas que conforman el primer episodio de afectación neurológica. La progresión clínica se asocia con pérdida axonal, daño difuso de la sustancia blanca y atrofia de la sustancia gris cortical y subcortical. Los estadios finales se relacionan con la pérdida neuronal y la gliosis. Lo antedicho permite suponer la importancia del tratamiento temprano con el fin de reducir la progresión en pacientes con EMRR.

El tratamiento temprano con interferón beta y acetato de glatiramer se asoció con la mejoría de la evolución y con disminución de la cantidad y el volumen de las lesiones ante la evaluación mediante RM.

El dimetil fumarato de liberación prolongada (DMF) se administra por vía oral y fue aprobado recientemente para el tratamiento de los pacientes con EM recidivante. De acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios de fase III DEFINE y CONFIRM, disminuye significativamente la actividad de la enfermedad, tanto a nivel clínico como en lo observado mediante neuroimágenes. El tratamiento tuvo un perfil favorable de riesgos y beneficios en pacientes con EMRR, y una eficacia considerable en individuos con diagnóstico reciente de la enfermedad.

El tratamiento con DMF durante un período de 2 años, en esquemas de 2 o 3 tomas diarias, se asoció con una disminución del índice anualizado de recaídas, del riesgo de recaídas, de la proporción de pacientes con progresión clínica y del riesgo de observación de lesiones con realce mediante gadolinio (Gd+), entre otros beneficios.

Objetivos

El estudio de extensión ENDORSE es un proyecto en curso, de 8 años de duración, que incluye el análisis de los resultados obtenidos en los estudios DEFINE y CONFIRM. El objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento con DMF en pacientes con EMRR.

En el presente estudio, los autores analizaron la eficacia a largo plazo del tratamiento luego de 6 años de seguimiento de pacientes con EMRR, mediante la integración de la información obtenida en los estudios DEFINE, CONFIRM y ENDORSE.

Pacientes y métodos

Los estudios fueron de fase III e incluyeron un período de seguimiento planificado de 10 años en total. Los estudios DEFINE y CONFIRM se llevaron a cabo en pacientes de 18 a 55 años, con EMRR. Los participantes fueron evaluados mediante la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) con el fin de seleccionar aquellos con una o más recaídas durante el último año y una o más lesiones observables mediante RM durante las primeras 6 semanas de estudio. Solo se incluyeron pacientes con recaídas que habían recibido algún esquema de tratamiento con corticoides durante los 50 días previos a la distribución aleatoria o que presentaban antecedente de tratamiento con acetato de glatiramer.

Los participantes del estudio ENDORSE habían completado uno de los 2 años de duración de los estudios DEFINE o CONFIRM. Este análisis de extensión comenzó con un diseño a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico, destinado a comparar diferentes dosis de los fármacos. Durante la primera etapa del estudio, los pacientes recibieron 240 mg de DMF en 2 o 3 tomas diarias.

Los pacientes que habían recibido placebo o acetato de glatiramer también fueron distribuidos aleatoriamente para recibir uno de ambos esquemas de tratamiento con DMF.

Las evaluaciones tuvieron lugar cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas con posterioridad, hasta completar 8 años de seguimiento. Durante la investigación, el DMF fue aprobado, lo cual suscitó un cambio de protocolo. Esto marcó el inicio de la segunda fase del estudio, durante la cual todos los pacientes recibieron dos dosis diarias de DMF.

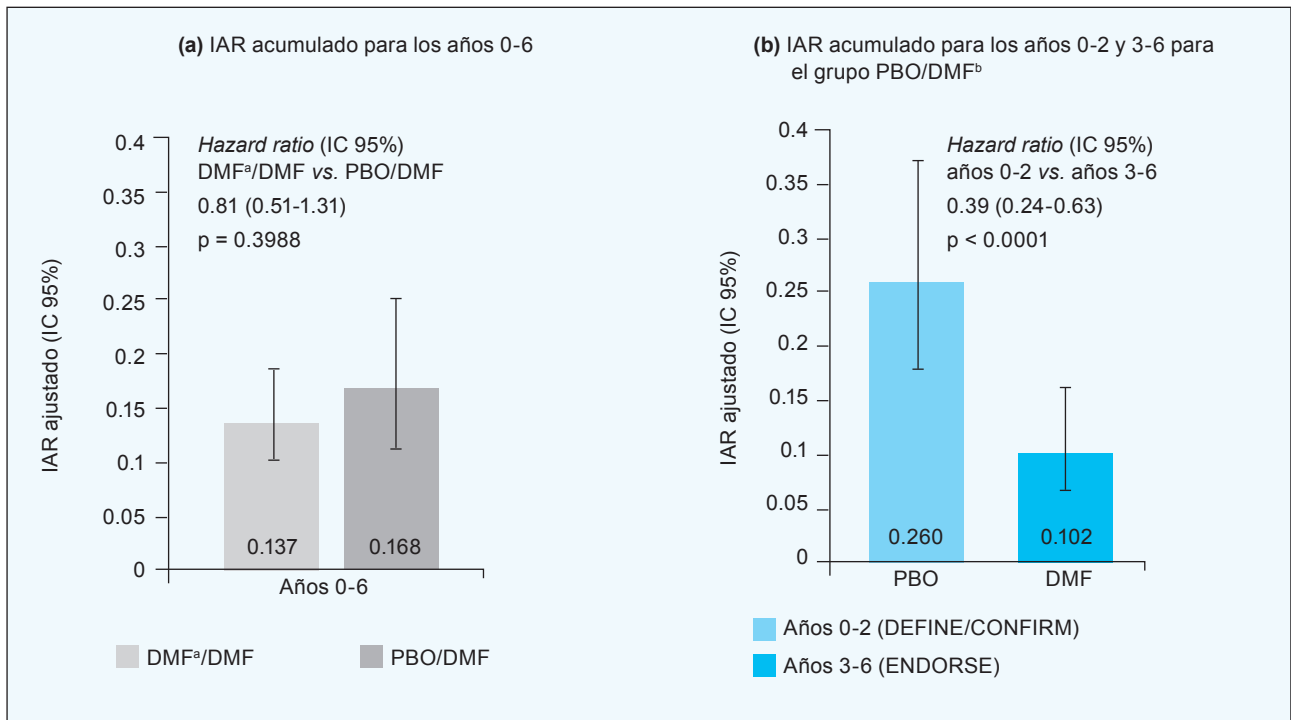


Figura 1. Índice anualizado de recaídas acumulado (IAR). El IAR se calculó mediante un modelo de regresión binomial negativa, ajustado según el puntaje inicial de la Expanded Disability Status Scale, la edad, la región y la cantidad de recaídas durante el año previo al inicio de los estudios DEFINE/CONFIRM.

^aDMF, dimetil fumarato de liberación prolongada (también conocido como DMF gastrorresistente).

^bSegún la aplicación repetida de un modelo binomial negativo para el índice anualizado de recaídas observado en los años 0 a 2 y 3 a 6.

IAR, índice anualizado de recaídas; IC, intervalo de confianza; PBO, placebo.

Los parámetros principales de evaluación de la eficacia fueron la proporción de pacientes que presentaron recaídas o el índice anualizado de recaídas, observados en los estudios DEFINE y CONFIRM, respectivamente. Además, se evaluó la progresión de la discapacidad, la cantidad de lesiones Gd+, la aparición o el agrandamiento de lesiones hiperintensas en T2 y la aparición de lesiones nuevas hipointensas en T1.

Las evaluaciones neurológicas destinadas a conocer la eficacia del tratamiento tuvieron lugar cada 12 semanas, o ante la sospecha de recaídas. Las recaídas fueron definidas ante la observación de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados con fiebre o infecciones, de al menos 24 horas de duración, acompañados por signos neurológicos objetivos. Las evaluaciones mediante RM fueron realizadas al inicio del estudio y luego de 24, 48 y 96 semanas de seguimiento.

El estudio ENDORSE se llevó a cabo con el fin de conocer el perfil de seguridad del DMF a largo plazo en pacientes con EMRR. En segundo lugar, los autores evaluaron la eficacia del tratamiento a largo plazo, de acuerdo con la progresión verificada mediante la EDSS y el índice anualizado de recaídas.

Los pacientes con diagnóstico reciente fueron aquellos que recibieron el diagnóstico de EMRR durante el año anterior al inicio de los estudios DEFINE y CONFIRM y no presentaban antecedentes de tratamiento o habían recibido corticoides.

El presente análisis *post hoc* permitió conocer la eficacia del tratamiento e incluyó la información integrada obtenida en los estudios DEFINE, CONFIRM y ENDORSE. Se prestó especial atención al índice anualizado de recaídas y al puntaje de la EDSS. En la presente investigación, los autores informaron la eficacia a largo plazo del DMF en pacientes que recibieron una o más dosis de la droga y fueron evaluados en una o más oportunidades. Se tuvo en cuenta la información previa al cambio de esquema terapéutico. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SAS, versión 9.3.

Resultados

El presente análisis de extensión incluyó un total de 229 pacientes, de los cuales 144 continuaron el tratamiento con DMF 240 mg (DMF/DMF) y 85 habían recibido placebo durante los estudios DEFINE/CONFIRM y fueron tratados con DMF 240 mg en el estudio ENDORSE (PBO/DMF). El período medio de seguimiento fue de 75 meses, en tanto que el período medio transcurrido desde el diagnóstico fue de 0.5 años.

Un total de 106 integrantes del grupo DMF/DMF y 62 integrantes del grupo PBO/DMF eran de sexo femenino. El período medio de seguimiento en dichos grupos fue de 75 meses. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de EM fue de 0.5 años. El 7.1% y el 9.7% de los integrantes de los grupos PBO/DMF y DMF/DMF, en orden respectivo, tenían antecedentes de tratamiento con esteroides.

El tratamiento con DMF se asoció con una disminución significativa de la frecuencia de recaídas. El índice anualizado de recaídas fue inferior en el grupo DMF/DMF, en comparación con lo hallado en el grupo PBO/DMF. La diferencia se correspondió con una disminución del riesgo del 19%.

El tratamiento diferido con DMF, es decir administrado luego de 2 años de recibir placebo, se asoció con una mejoría a partir del uso de DMF. El índice anualizado de recaídas observado en el grupo PBO/DMF durante los estudios DEFINE y CONFIRM fue 0.26, y disminuyó hasta 0.102 ante el reemplazo del placebo por DMF en el estudio ENDORSE. Esto coincide con una reducción del riesgo del 61% durante los años 3 a 6 de seguimiento, en comparación con los dos primeros años de análisis.

El riesgo de progresión durante los 6 años de seguimiento fue notoriamente reducido en el grupo DMF/DMF, en comparación con lo hallado en el grupo PBO/DMF.

La proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada de acuerdo con los resultados de la EDSS fue del 15.7% en el grupo DMF/DMF y del 24.3% en el gru-

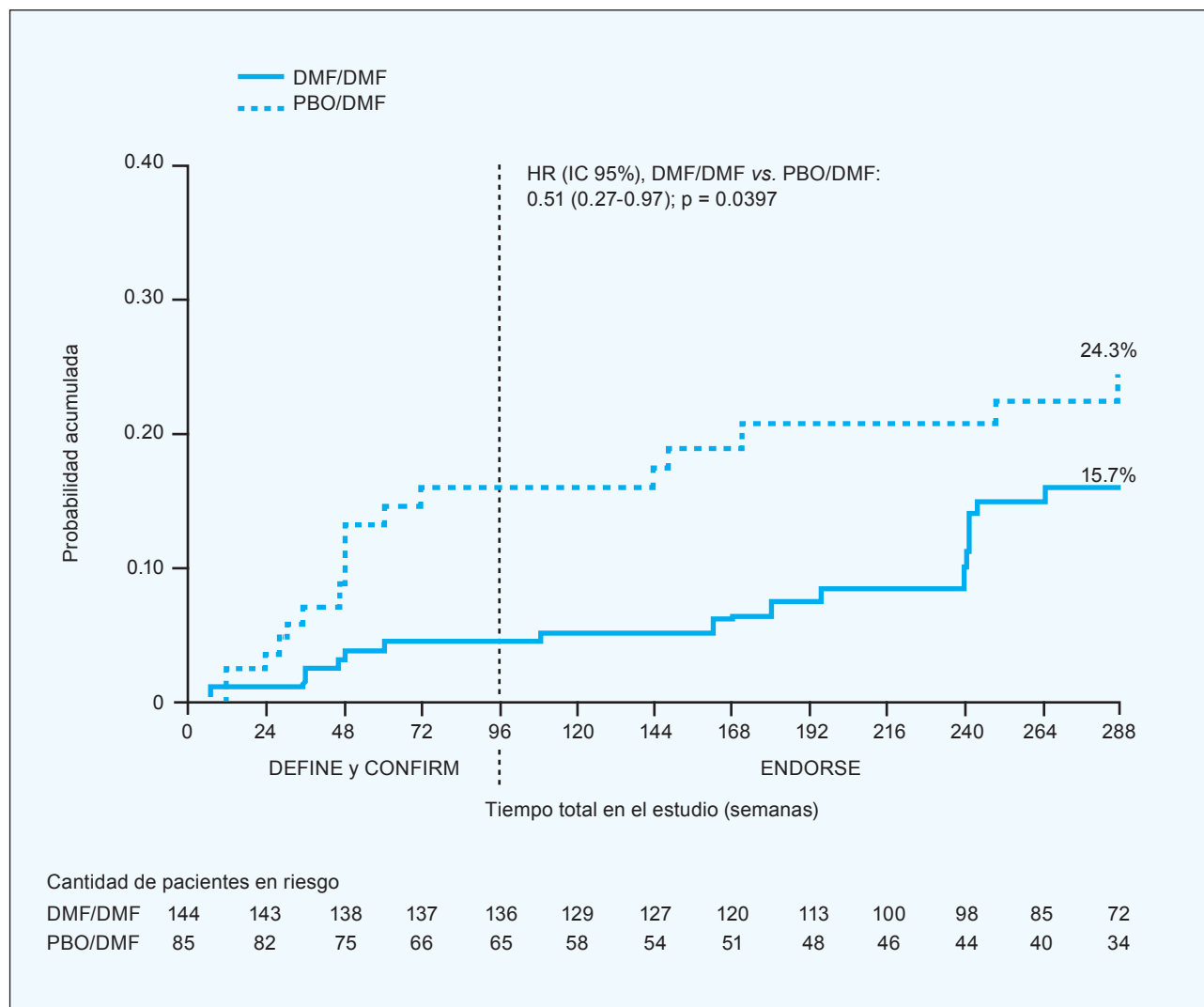


Figura 2. Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a 24 semanas. La progresión de la discapacidad confirmada es definida como el aumento mayor de 1 punto en la EDSS, con un puntaje inicial mayor de 1 confirmado para un período de 24 semanas, o como el aumento mayor de 1.5 puntos en la EDSS, con un puntaje inicial de 0 confirmado para un período de 24 semanas. Los pacientes fueron excluidos en caso de abandono del estudio o cambio de tratamiento farmacológico en ausencia de progresión. DMF, dimetil fumarato de liberación prolongada (o DMF gastrorresistente); EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; HR, *hazard ratio*; PBO, placebo.

po PBO/DMF, luego de 6 años de seguimiento. Este resultado coincide con una disminución del riesgo del 49% para el grupo DMF/DMF, en comparación con el grupo PBO/DMF. El índice general de progresión fue bajo y el puntaje de la EDSS permaneció estable.

La incidencia general de eventos adversos no difirió significativamente entre ambos grupos. Los cuadros más frecuentes observados en el grupo DMF/DMF incluyeron las recaídas, la nasofaringitis y las infecciones respiratorias y urinarias, entre otros. En el grupo PBO/DMF se registraron recaídas y cefaleas, entre otras complicaciones. La interrupción del estudio ENDORSE vinculada con la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 9% y el 18% de los integrantes de los grupos DMF/DMF y PBO/DMF, respectivamente.

Discusión

El tratamiento con DMF brindó una eficacia notoria y sostenida en pacientes con EMRR. El uso continuo del fármaco se asoció con una disminución del índice de recaídas durante un período de seguimiento de 6 años.

Los beneficios del DMF también se observaron ante su administración en reemplazo del placebo. No obstante, el inicio

temprano del tratamiento con DMF disminuyó la progresión de la discapacidad.

Puede sugerirse que la intervención terapéutica desde las primeras etapas de la EMRR mejora la evolución clínica. Es sabido que las recaídas generan un deterioro en los pacientes con EM, con lo cual su disminución puede reducir la discapacidad en general y mejorar la evolución a largo plazo.

En pacientes con EMRR, el ingreso de linfocitos autorreactivos al sistema nervioso central desencadena una serie de eventos que incluyen la desmielinización, la lesión transversal de los axones y la neurodegeneración. Luego, se observa pérdida neuronal y gliosis. La intervención terapéutica durante los inicios de la enfermedad disminuiría la acumulación del daño a largo plazo. En coincidencia, la evolución a largo plazo es más desfavorable entre los pacientes que presentan una frecuencia superior de recaídas. Lo mismo se observa entre los individuos que presentan más lesiones al inicio de la enfermedad.

Los autores señalan que, de acuerdo con los datos disponibles, la posibilidad de obtener un beneficio terapéutico es mayor al inicio de la EM. Con el transcurrir del tiempo, se observa una disminución de la asociación entre la actividad de la enfermedad y el pronóstico a largo plazo. En coincidencia, tanto la

National Multiple Sclerosis Society como otras entidades recomiendan la intervención terapéutica temprana, ya que el daño axonal puede tener lugar, aun en ausencia de síntomas.

Conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos luego de 6 años de seguimiento, los pacientes con EMRR que recibieron tratamiento continuo con DMF presentaron un índice anualizado de recaídas y una frecuencia de progresión de la discapacidad bajos. En pacientes que habían recibido placebo, su reemplazo por el

DMF generó una disminución significativa del riesgo. De todos modos, los individuos que recibieron tratamiento continuo con DMF presentaron un riesgo notoriamente inferior de progresión de la discapacidad, en comparación con los pacientes que recibieron DMF en forma más tardía. Los resultados mencionados permiten indicar que el tratamiento con DMF tiene efectos clínicos contundentes y sostenidos en pacientes con diagnóstico reciente de EMRR. Los beneficios de dicho tratamiento serían superiores ante el inicio del esquema en etapas tempranas de la enfermedad.

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