

# Comprometidos Contigo

SESIÓN DE LAS MEJORES COMUNICACIONES ORALES

COMPARACIÓN INDIRECTA ENTRE DIMETILFUMARATO Y
TERIFLUNOMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE
REMITENTE RECURRENTE.
META-ANÁLISIS BASADO EN MODELOS BAYESIANOS.

Guglieri-López B<sup>1</sup>, Pérez-Pitarch A<sup>2</sup>, Ventura-Cerdá JM<sup>1</sup>, Ferriols-Lisart R<sup>2</sup>, Cortell-Fuster C<sup>1</sup>, Climente Martí M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET DE VALENCIA.

<sup>2</sup>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA.

CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



# INTRODUCCIÓN

Esclerosis múltiple: enfermedad inflamatoria, crónica, adquirida y autoinmune del sistema nervioso central.

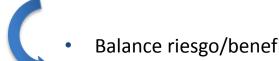


Prevalencia Europa  $\rightarrow$  80/100.000 habitantes.

Causa más común de discapacidad grave.

# <u>Fármacos modificadores de la enfermedad</u>

- Detener progresión.
- Mejorar síntomas.
- Reducir discapacidad.



- Balance riesgo/beneficio???
- Ausencia de evidencia científica que permita comparar alternativas.



Dificulta toma de decisión.

Falta de posicionamiento terapéutico.



## INTRODUCCIÓN



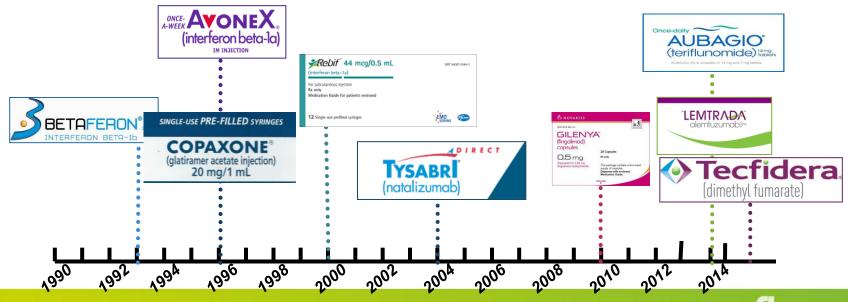
# Meta-análisis basado en modelos bayesianos

Análisis longitudinal de los datos (tiempo).

VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015

- Identifica variables predictoras que expliquen la variabilidad entre EC.
- Permite simular diferentes escenarios ("ensayo clínico ideal").
- Permite la comparación entre diferentes estrategias terapéuticas.







### **OBJETIVO**



Realizar una comparación indirecta de dimetilfumarato frente a teriflunomida en el tratamiento de primera línea de la EMRR mediante meta-análisis basado en modelos bayesianos de los EC publicados.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

1) Búsqueda bibliográfica en Medline.

"multiple sclerosis"[MeSH Terms] AND Clinical Trial, Phase III[ptyp]

2) Recogida de información adicional en ClinicalTrials.gov



134 referencias encontradas



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### Criterios de inclusión

- **♦ECA** fase III.
- **♦EMRR.**
- ♦ Dimetilfumarato, teriflunomida o placebo en 1ª línea con cualquier régimen de dosificación.
- ♦ Resultados en forma de tasa anual de recaídas (ARR).



44 referencias revisadas

Como posibles covariables del modelo se recogieron:

- ✓ Dosis (mg/día)
- √ Fármaco
- ✓ Edad media
- ✓ Porcentaje de mujeres
- ✓ Tiempo desde el diagnóstico
- ✓ Valor basal de la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS).

$$ARR_{0ik} = \theta_{ARR_0} \cdot e^{\frac{\eta_{ik}}{\sqrt{N_{ik}}}}$$

N=2 N=100

Los datos fueron analizados empleando un análisis de regresión no lineal de efectos mixtos implementado en el aplicativo NONMEM v.7.3.

ARR (t): tasa anual de recaídas a un tiempo t

λ: valor más bajo de ARR que se alcanza con el tratamiento

ARR<sub>0</sub>: tasa anual de recaídas a tiempo=0

k: constante que describe la disminución de ARR con el tiempo

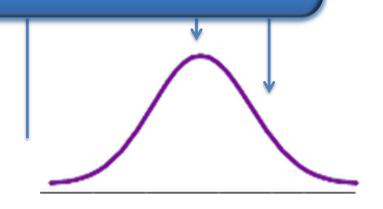
 $\eta_{study}$ : variabilidad entre estudios

η: variabilidad entre brazos

ε: variabilidad residual

**ARR** 

N: tamaño del brazo del estudio





# Comprometidos Contigo MATERIAL Y MÉTODOS

#### "Ensayo Clínico Ideal" W 1000 simulaciones ARR<sub>teriflunomida</sub> h Teriflunomida 14 mg cada 24h (n=500)Dimetilfumarato 240 mg cada 12h ARR<sub>dimetilfumarato</sub> n (n=500)Ме **Placebo** a $\mathsf{ARR}_{\mathsf{placebo}}$ (n=500)n n

## **RESULTADOS**

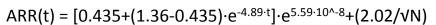
Dimetilfumarato = 1721 pacientes

Teriflunomida = 1725 pacientes

Placebo = 4182 pacientes

Tabla 1: Resumen de los parámetros del modelo.

		MODELO FINAL		500 BOOTSTRAP RUNS
PARÁMETRO		Estima	RSE(%)	IC 95%
λ		0.435	10	0.36-0.52
K		4.89	12	4.26-4.98
ARR <sub>0</sub>		1.36	3	1.24-1.42
$\theta_{\text{DOSIS-DMF}}$		-0.0004	18	-0.0004-0.0005
$\theta_{\text{DOSIS-TFL}}$		-0.007	30	0.0008-0.0169
$\theta_{\text{EDSS}}$		0.191	32	-1.53-1.55
Variabilidad entre estudios (η <sub>study</sub> )		5.59·10 <sup>-8</sup>	67	5.59·10 <sup>-8</sup> -5.23·10 <sup>-7</sup>
Variabilidad entre brazos (η <sub>ik</sub> )		0.0104	78	0.001-0.026
Error residual (ε)		2.02	53	0.41-3.73



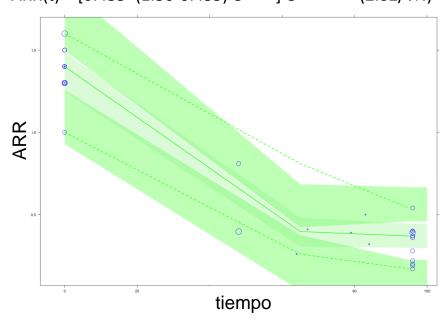
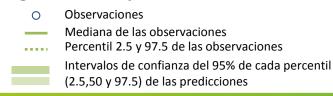


Figura 1: Visual predictive check.

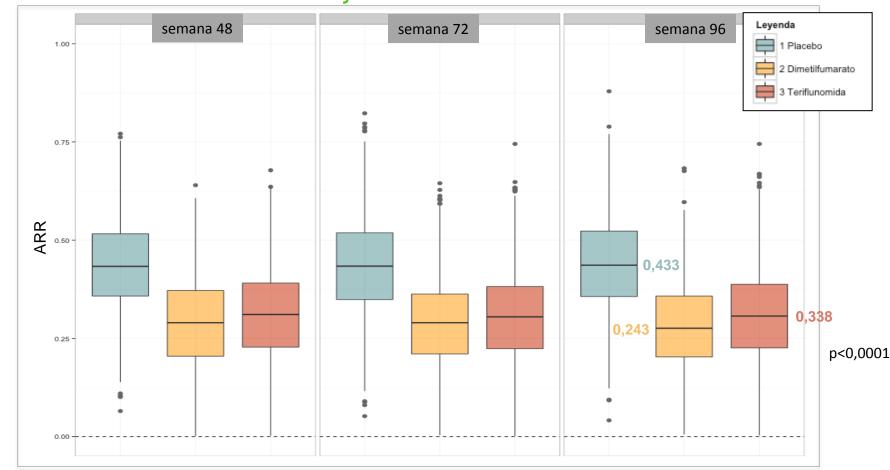




VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015

## **RESULTADOS**

# "Ensayo Clínico Ideal"



# Muchas gracias

guglieri\_bea@gva.es

