

Farmacoeconomía

Miguel Ángel Casado* y Alberto de la Cuadra-Grande**

*Fundación PORIB. Email: ma_casado@porib.com.

**Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB).

EFFECTO DE RISANKIZUMAB SOBRE LOS RESULTADOS PERCIBIDOS Y COMUNICADOS POR PACIENTES (PATIENT-REPORTED OUTCOMES) EN PSORIASIS MODERADA – GRAVE: ENSAYOS CLÍNICOS ULTIMMA-1 Y ULTIMMA-2

La psoriasis es una patología crónica, inmunomediada y sistémica, con un gran impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de muchos pacientes que la padecen. Si bien el impacto de la enfermedad es importante, desde la incorporación de los medicamentos biológicos al arsenal terapéutico se están alcanzando altos estándares de eficacia, observados en variables clínicas objetivas, como el aclaramiento de las placas de psoriasis, así como en resultados percibidos y comunicados por los pacientes (PRO, del inglés *Patient-Reported Outcome*).

En ese contexto, la inclusión de variables subjetivas, comunicadas por el propio paciente, en ensayos clínicos en psoriasis es cada vez más frecuente. Así es el caso de los estudios UltIMMa-1 y UltIMMa-2, dos ensayos clínicos aleatorizados que comparan risankizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe IL-23) frente a ustekinumab y placebo.

Para obtener los PRO, en estos ensayos se emplearon diversos instrumentos validados de resultados para la medición de variables percibidas y comunicadas por los pacientes (PROM, del inglés *Patient-Reported Outcome Measures*) directamente, sin la valoración por parte de un clínico.

Una de las herramientas empleadas para medir los síntomas percibidos por el paciente fue el cuestionario *Psoriatic Symptom Scale* (PSS), que mide la intensidad de 4 síntomas propios de la patología estudiada (dolor, picor, rubor y ardor) durante las 24 horas previas. La intensidad de cada síntoma se valora con una puntuación que oscila desde 0 (ninguna intensidad) a 4 (intensidad muy elevada), obteniendo una puntuación global de 0 a 16.

Además de la intensidad sintomática, se midió la CVRS mediante dos cuestionarios. Por un lado, se empleó una herramienta específica para dermatología, el *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI). Se trata de un cuestionario que evalúa 10 ítems: síntomas (dolor, picor, rubor y ardor), sentimientos (vergüenza y autoestima), actividades cotidianas (compras, cuidado del hogar y jardín), elección de vestimenta, actividades de sociales o de ocio, deporte, trabajo, relaciones personales, vida sexual y dificultades para recibir el tratamiento. El paciente puntúa cada ítem con una puntuación del 0 al 3, asociando las puntuaciones más bajas a un menor impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida. Por otro lado, se emplearon las 5 dimensiones del cuestionario genérico *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L): movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. En este otro cuestionario, el paciente valora su estado de salud indicando no presentar problemas (valor 1), o si estos son leves, moderados, graves o extremos (valores 2-5, respectivamente). El perfil que conforman las 5 respuestas a cada dimensión del

cuestionario se puede transformar en un índice numérico que recibe el nombre de utilidad. Se trata de una cifra que refleja la preferencia de la sociedad por un determinado estado de salud, y oscila entre 0 (equivalente a la muerte) y 1 (salud plena).

Finalmente, la ansiedad y depresión del paciente se estudió mediante la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Este cuestionario se compone de 14 preguntas divididas en dos escalas (7 para ansiedad y 7 para depresión). La puntuación global de cada escala oscila entre 0 (sin afección) y 21 (afección máxima), siendo 8 el umbral establecido para identificar pacientes con ansiedad o depresión.

En los ensayos, los resultados obtenidos con cada tratamiento, para las puntuaciones de DLQI, EQ-5D-5L y HADS, se midieron en base a distintos criterios (**Tabla 1**). Así mismo, se estudió la evolución de los síntomas percibidos por los pacientes a lo largo del tiempo, informados por estos mismos mediante la herramienta PSS (**Figura 1**). Para todos los cuestionarios, previamente a la realización del estudio se determinó la mínima diferencia clínica importante (MCID, del inglés *Minimally Clinical Important Difference*), indicativo de que la terapia mejora o empeora la medición con cada PROM. Las diferencias entre los grupos se estudiaron empleando las técnicas estadísticas de contraste de hipótesis pertinentes.

Tabla 1. PROs obtenidos con las herramientas DLQI, EQ-5D-5L y HADS en los ensayos Ultimma-1 y Ultimma-2.

Semana 16			Semana 52	
	Proporción (%)	p-valor ^A	Proporción (%)	p-valor ^A
Pacientes que alcanzan MCID en las respuestas al cuestionario DLQI ^B				
Risankizumab	94,5%	[Ref.] ^A	96,3%	[Ref.] ^A
Ustekinumab	85,1%	< 0,001*	84,6%	< 0,001*
Placebo	35,6%	< 0,001*	-	-
Pacientes que obtienen una puntuación de 0/1 en el cuestionario DLQI				
Risankizumab	66,2%	[Ref.] ^A	73,1%	[Ref.] ^A
Ustekinumab	44,7%	< 0,001*	45,7%	< 0,001*
Placebo	6,0%	< 0,001*	-	-
Pacientes que alcanzan MCID en las respuestas al cuestionario EQ-5D-5L ^C				
Risankizumab	41,7%	[Ref.] ^A	44,4%	[Ref.] ^A
Ustekinumab	31,5%	0,01*	32,0%	0,002*
Placebo	19,0%	< 0,001*	-	-
Pacientes que alcanzan MCID en las respuestas a la HADS (ansiedad) ^D				
Risankizumab	69,1%	[Ref.] ^A	65,5%	[Ref.] ^A
Ustekinumab	57,1%	0,004*	60,4%	0,25
Placebo	35,9%	< 0,001*	-	-
Pacientes que obtienen una puntuación global inferior a 8 en la HADS (ansiedad)				
Risankizumab	82,1%	[Ref.] ^A	81,6%	[Ref.] ^A
Ustekinumab	73,2%	0,009*	79,8%	0,65
Placebo	61,5%	< 0,001*	-	-
Pacientes que alcanzan MCID en las respuestas a la HADS (depresión) ^D				
Risankizumab	71,1%	[Ref.] ^A	68,9%	[Ref.] ^A
Ustekinumab	60,4%	0,01*	66,7%	0,67
Placebo	37,1%	< 0,001*	-	-
Pacientes que obtienen una puntuación global inferior a 8 en la HADS (depresión)				
Risankizumab	89,3%	[Ref.] ^A	89,8%	[Ref.] ^A
Ustekinumab	85,4%	0,17	89,4%	0,94
Placebo	70,5%	< 0,001*	-	-

Tabla adaptada del artículo original. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EQ-5D-5L: *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; MCID: *Minimal Clinical Important Difference*; PRO: *Patient-Reported Outcome*.

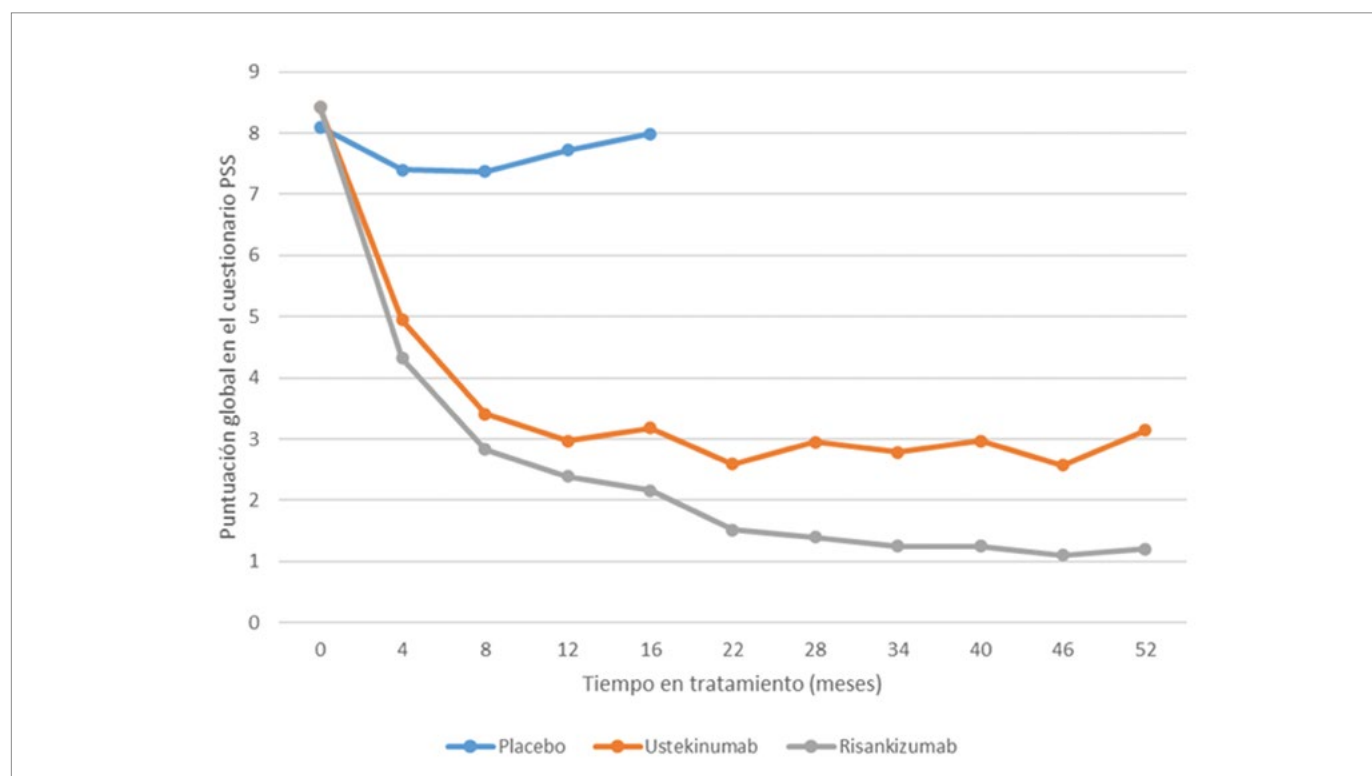
A Diferencias entre cada fármaco frente a risankizumab.

B Las MCID se definieron como una reducción igual o superior a 4 unidades, desde el nivel basal, en la puntuación global obtenida con el cuestionario DLQI.

C Las MCID se definieron como una reducción igual o superior a 0,10 unidades, desde el nivel basal, en el valor de utilidad estimado mediante las respuestas al cuestionario EQ-5D-5L.

D Las MCID se definieron como una reducción igual o superior a 1,5 unidades, desde el nivel basal, en la puntuación de cada escala del cuestionario HADS (ansiedad y depresión).

* Diferencias estadísticamente significativas.

Figura 1. Evolución de las puntuaciones en la PSS en los ensayos UltImma-1 y UltImma-2. Adaptada de (Augustin *et al.*, 2020).

PSS: Psoriatic Symptoms Scale.

Para la mayoría de los PROs estudiados, risankizumab mostró mejores resultados frente a ustekinumab y placebo, tanto a las 16 como a las 52 semanas. Además, la proporción de pacientes con puntuaciones bajas, así como la proporción de pacientes que alcanza la MCID, ponen de relieve el beneficio terapéutico que el fármaco ofrece, desde la perspectiva del propio paciente.

Comentario

Dentro de la Medicina Centrada en el Paciente (o en la Persona), en los últimos años se han realizado grandes esfuerzos por involucrar al paciente en sus cuidados sanitarios. En este ámbito, el desarrollo de los PROMs juega un papel decisivo. Se trata de cuestionarios validados para la obtención de variables declaradas directamente por el paciente en relación con su percepción sobre su estado de salud, sin la interpretación previa por parte de un clínico. Además, los PROMs permiten a los pacientes declarar aspectos subjetivos de su enfermedad, como la percepción de sus síntomas o del impacto de la enfermedad sobre su calidad de

vida. El uso de estas herramientas se ha expandido notablemente, hasta el punto de que muchos ensayos clínicos, como es el caso de los ensayos UltImma-1 y UltImma-2, ya incorporan estas variables en sus protocolos.

Desde la perspectiva de la evaluación económica de intervenciones sanitarias, la incorporación de PROMs, como el cuestionario EQ-5D-5L, en los ensayos clínicos resulta esencial para disponer de valores de utilidad con los que estimar años de vida ajustados por calidad (AVAC), y con ello, realizar análisis coste-utilidad. Todo esto contribuye a generar evidencia económica de las nuevas alternativas terapéuticas desarrolladas para favorecer la toma de decisiones, para favorecer la sostenibilidad del sistema sanitario.

Augustin M, Lambert J, Zema C, Thompson EHZ, Yang M, Wu EQ *et al.* Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltImma-1 and UltImma-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(12): 1344-53. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3617.

TRANSDÉRMICO ES MEJOR QUE ORAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LA SATISFACCIÓN DE CUIDADORES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER TRATADOS CON RIVASTIGMINA

Debido al envejecimiento de la población a escala global, en las últimas décadas se ha producido un incremento de los casos de enfermedades crónicas neurodegenerativas que producen discapacidad mental y funcional, como la enfermedad de Alzheimer. Se trata de patologías para las que, hasta ahora, se dispone únicamente de tratamientos paliativos, que deben administrarse de por vida para limitar la progresión de la enfermedad, siendo imposible su curación.

Para garantizar la eficacia de estas terapias, la adherencia de los pacientes a las pautas posológicas prescritas juega un papel clave. No obstante, existen múltiples factores que influyen sobre la adherencia, como la frecuencia de eventos adversos o los resultados ob-