



**Evaluación de tratamientos modificadores  
de la enfermedad (TME) en pacientes con  
Esclerosis Múltiple recurrente remitente  
(EMRR) bajo cobertura financiera del Fondo  
Nacional de Recursos**

**Fondo Nacional de Recursos**  
Unidad de Evaluación

**Autores:**  
Dra. Natalia Piñeiro, Dra. Silvana Albisu, Dr. Abayuba Perna

**Año 2024**

## Contenido

|  |    |
|--|----|
| <b>ABREVIATURAS .....</b>                                  | 2  |
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>                                  | 2  |
| <b>OBJETIVOS.....</b>                                      | 4  |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>                             | 4  |
| <b>FUENTES DE DATOS.....</b>                               | 6  |
| <b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>                          | 6  |
| Definiciones operacionales.....                            | 6  |
| EM RR activa o no activa (estable) .....                   | 6  |
| Determinantes de actividad.....                            | 7  |
| Progresión de la enfermedad.....                           | 7  |
| Incremento de discapacidad medida por escala de EDSS. .... | 7  |
| <b>RESULTADOS .....</b>                                    | 8  |
| <b>DISCUSIÓN .....</b>                                     | 22 |
| <b>ANEXOS.....</b>   | 28 |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>                                  | 29 |

## ABREVIATURAS

EM: Esclerosis Múltiple.

EM RR: Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente.

Escala EDSS: Expanded Disability Status Scale.

FNR: Fondo Nacional de Recursos.

TME: Terapia Modificadora de la Enfermedad.

NEDA: No Evidencia de Enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización y en etapas avanzadas daño neuro axonal predominante. Es la enfermedad neurológica crónica más frecuente y es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, así como también es capaz de reducir significativamente la esperanza de vida.

Según datos publicados en 2020 (Atlas de EM 3era edición) <sup>(1)</sup>, la prevalencia mundial de EM se estima en 36 personas cada 100.000. Esto implica que hay 2,8 millones de personas con EM en todo el mundo (frente a los 2,3 millones notificados en 2013), lo que supone que 1 de cada 3.000 personas tiene EM, ascendiendo esta cifra en los países con prevalencias más altas hasta 1 cada 300 personas. Con respecto a la incidencia de EM, se considera una tasa global promedio de 2,1 casos cada 100.000 personas (rango de 0,5-10), considerando que este valor puede estar subestimado ya que muchos países no disponen de un registro nacional de casos.

En la actualidad se considera que la EM es una enfermedad desmielinizante, de carácter autoinmune con participación de linfocitos B y T, así como células residentes del SNC (microglía) con un componente

neurodegenerativo caracterizado por diferentes grados de daño axonal, presentes desde las etapas más tempranas.

El curso clínico de la enfermedad es muy variable. Se destacan dos formas clínicas fundamentales de presentación: 1) EM remitente recurrente o en brotes (EMRR) y 2) EM progresiva; dentro de esta se incluye la EM secundaria progresiva (EMSP) y EM primaria progresiva (EMPP).

El grado de discapacidad se relaciona con el número y severidad de los empujes (RAW) y con la progresión independiente de empujes (PIRA).<sup>(2-3)</sup>

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios medicamentos modificadores de la enfermedad (FAME), indicados para el tratamiento de la EMRR. Entre ellos podemos encontrar agentes inmunomoduladores (beta-interferones [IFN], acetato de glatiramer), análogos de esfingosina (fingolimod), anticuerpos monoclonales, agentes inmunosupresores y citotóxicos. <sup>(4-7)</sup>

Desde el año 2008 el Fondo Nacional de Recursos (FNR) cubre el tratamiento de la Esclerosis Múltiple con interferón beta o acetato de glatiramer, a lo que se agregó posteriormente el fingolimod en el año 2021 y desde enero 2024 el ocrelizumab.<sup>(8)</sup>

Esta evaluación comprende el período desde febrero del 2009 hasta el 31 de julio 2022, con fecha de fin de seguimiento en setiembre 2023. Este periodo incluye la primera etapa del inicio de cobertura (interferón beta y acetato de glatiramer) y un segundo periodo a partir del año 2019 cuando se incorpora el fingolimod como tratamiento de segunda línea (abril 2019) y en primera línea (diciembre 2021).

## OBJETIVOS

1. Evaluar la calidad de la información clínica recibida por el Fondo Nacional de Recursos mediante la aplicación de una escala telefónica de EDSS validada en español a una muestra de pacientes con EMRR bajo TME dentro de cobertura financiera FNR para su comparación con la reportada por los neurólogos tratantes.
2. Describir las características de la población de pacientes con EMRR bajo cobertura financiera (a julio de 2022) con TME del FNR.
3. Describir la proporción de pacientes con cambio y/o suspensión de tratamiento y su motivo.
4. Identificar aquellos pacientes con una buena evolución clínico - imagenológica (sin elementos de actividad o progresión en los últimos 2 y 5 años de TME).
5. Conocer el número de pacientes bajo tratamiento con fingolimod y proporción de pacientes con parámetros de actividad por año.
6. Conocer la proporción de pacientes que cambiaron a ocrelizumab mediante recurso de amparo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes tratados con TME para la esclerosis múltiple RR y bajo cobertura financiera del FNR.

Asimismo, se llevó a cabo un estudio en dos etapas, en el cual la etapa inicial correspondió a la validación de datos clínicos (objetivo 1) y una segunda etapa de descripción y análisis de la población (objetivos 2 a 6). Para la selección de la muestra de la primera etapa (contacto telefónico) se incluyeron pacientes con tratamientos autorizados desde febrero del 2009 hasta agosto del 2023. La muestra final estuvo constituida

por aquellos pacientes que tuvieran una dosis posterior con ingreso de informe anual reciente hasta 3 meses antes del inicio de las llamadas (agosto 2023). La información que se evaluó fue la escala EDSS.

El informe de seguimiento anual incluye reporte clínico de evolución del paciente en el último año bajo TME y detalla presencia/ausencia de empujes clínicos en último año (y su número) y EDSS al momento del informe. Puede o no acompañarse de RNM de seguimiento anual (periodicidad de solicitud de RNM de control definida por médico tratante).

Se realizó una encuesta telefónica en el periodo julio - agosto 2023 y la misma fue realizada por una Licenciada en enfermería previamente entrenada para la aplicación de la escala EDSS telefónica. Se recabó el dato de si hubo un empuje reciente (últimos 3 meses) que pudiera afectar el valor del último EDSS reportado. Se aplicó la escala de EDSS telefónica validada al español (Anexo) y se comparó con la reportada en el informe anual de seguimiento por los médicos tratantes. En la misma llamada se solicitó el consentimiento telefónico para la utilización de la información brindada por el paciente (Anexo).

Se obtuvo la autorización del autor para utilizar la escala validada. En función de los resultados de esta primera etapa se avanzó a una segunda etapa, que corresponde al análisis de resultados propiamente dichos. Para esto se incluyeron todos los tratamientos autorizados desde febrero del 2009 hasta el 31 de julio 2022, con fecha de fin de seguimiento en setiembre 2023.

Para el análisis de la evolución de la cohorte de pacientes con fingolimod el periodo de inclusión considerado se extendió a diciembre 2022 y el seguimiento a diciembre 2023.

Por otro lado, para determinar la proporción de pacientes con cambio a ocrelizumab (Objetivo 7) se obtuvo el listado de pacientes con fallo judicial favorable para ocrelizumab como tratamiento de la EM de los años 2022 a diciembre 2023.

## FUENTES DE DATOS

Se utilizaron las bases del sistema informático del FNR correspondientes a las solicitudes de inicio de tratamiento para esclerosis múltiple y de dosis periódicas posteriores. Ambas bases incluyen datos clínicos y paracéntricos que son remitidos y documentados por los neurólogos tratantes.

La información de los recursos de amparo fue provista por el sector de jurídica del FNR.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la evaluación de la calidad de información se calculó el coeficiente de concordancia (Lin, 1989, 2000).

Para el análisis descriptivo de las cohortes se calcularon según el tipo de variables, medias, medianas, proporciones y tasas con sus intervalos de confianza al 95% utilizando el método de Fisher. Se utilizó el software estadístico STATA 16 (Texas, USA).

### Definiciones operacionales:

- **EM RR activa o no activa (estable):**

La "actividad" se refiere a la presencia no controlada de la enfermedad, evaluada a través de la clínica y la neuroimagen.

- **Determinantes de actividad:**

- a. Empujes clínicos en el año.

Definición operacional de empuje: Aparición de síntomas y/o signos de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración catalogado como empuje por su neurólogo tratante.

- b. Actividad en RNM:

Aparición de nuevas lesiones en T2, aumento de tamaño de lesión T2 preexistente o presencia de lesiones que realzan con gadolinio en RNM de control anual.

- **Progresión de la enfermedad:**

Considera la presencia de actividad (empujes clínicos y RNM) y progresión de discapacidad (EDSS). La ausencia de novedades en estas tres ramas durante al menos un año (brotes- lesiones- discapacidad) define la “no evidencia de actividad” (NEDA-3) de la enfermedad.

No consideramos otras variantes de NEDA.

- **Incremento de discapacidad medida por escala de EDSS.**

Se compara con ultimo EDSS reportado (en anual previo o formulario de solicitud) y se considerara fecha de último empuje de corresponder (Anexo).

## RESULTADOS

### a) Primera etapa: validación de datos.

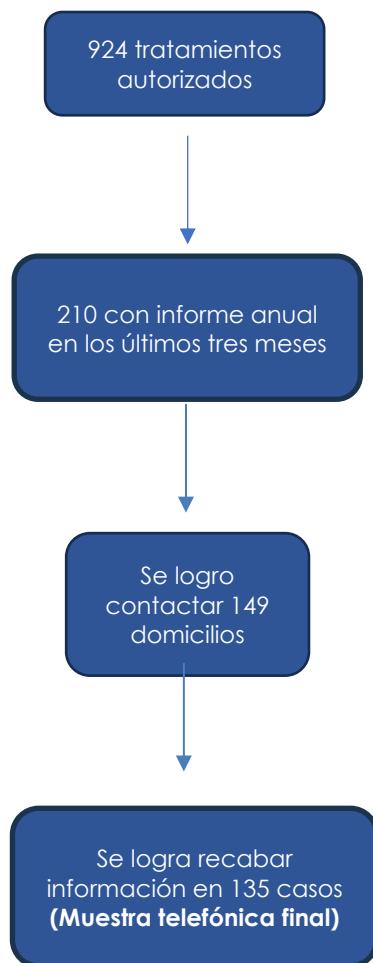
Entre el periodo de febrero 2009 a agosto 2023 se autorizaron un total de 924 tratamientos para la EM financiados por el FNR. En la Tabla 1 se describen características generales de la población autorizada. Sobre esta población de tratamientos autorizados se tomó la muestra para la validación de los datos.

**Tabla 1 - Descripción de la población (N 924).**

|                      |            | N (%)      |
|----------------------|------------|------------|
| Sexo                 | Masculino  | 266 (28,8) |
|                      | Femenino   | 658 (71,2) |
| Edad (media en años) | Masculino  | 36,7       |
|                      | Femenino   | 37,4       |
| Procedencia          | Montevideo | 524 (56,7) |
|                      | Interior   | 400 (43,3) |
| Origen               | Publico    | 159 (17,2) |
|                      | Privado    | 765 (82,8) |

De estos 924 tratamientos se tomó una muestra de aquellos pacientes que tuvieran un ingreso de dosis posterior reciente (de los últimos 3 meses) y que contaran con informe anual de seguimiento. Esto fue a fin de comparar lo registrado con lo encuestado de forma tal que existiera proximidad temporal entre ambos scores. Esta muestra fue de 210 pacientes, de los cuales se contactaron 149 domicilios, pero se logró recabar información del EDSS en 135 casos (Figura 1).

**Figura 1.**



Para el cálculo del coeficiente de concordancia se consideraron las variables EDSS telefónico y el reportado por el neurólogo en el formulario de dosis posterior.

Los resultados del análisis de concordancia se muestran en la Tabla 2. El coeficiente de concordancia fue de 0,69 que consideramos como aceptable a los fines del estudio.

**Tabla 2 - Análisis de concordancia entre EDSS reportado por neurólogo tratante y el recabado telefónico.**

| Coeficiente de concordancia rho | Observaciones | Valor p | IC 95 %     | Coeficiente r de Pearson |
|---------------------------------|---------------|---------|-------------|--------------------------|
| 0,69                            | 135           | 0,0001  | 0,61 – 0,77 | 0,77                     |

Esta primera etapa de validación de los datos permitió avanzar a la segunda etapa propuesta.

**b) Segunda etapa de análisis:**

- Descripción de la población.

Se incluyeron todos los tratamientos desde febrero del 2009 hasta el 31 de julio 2022, y se realizó seguimiento de la cohorte hasta setiembre 2023, de manera de que tuvieran al menos un informe anual.

En dicho periodo se autorizaron un total de 836 tratamientos. En la siguiente tabla (Tabla 3) se describen las principales características de la población.

Existe un claro predominio del sexo femenino (72,7 %) y de pacientes con procedencia del sector privado de la salud (82,7 %).

Acorde a la normativa de cobertura, como primera terapia solicitada, existió un predominio por el interferon beta 1A, seguido del interferon beta 1B y luego el acetatato de glatiramer.

**Tabla 3 - Descripción de la población (N 836)**

|                             |                                |      | N (%)      |
|-----------------------------|--------------------------------|------|------------|
| Sexo                        | Masculino                      |      | 232 (27,3) |
|                             | Femenino                       |      | 604 (72,7) |
| Edad (media en años)        | Masculino                      | 36,8 |            |
|                             | Femenino                       | 37,4 |            |
| Población ≤ 16 años (N 12)  | Masculino                      | 11,6 | 3 (25,0)   |
|                             | Femenino                       | 13,1 | 9 (75,0)   |
| Edad (media en años)        |                                |      |            |
|                             |                                |      |            |
| Procedencia                 | Montevideo                     |      | 480 (57,4) |
|                             | Interior                       |      | 356 (42,6) |
| Origen                      | Publico                        |      | 145 (17,3) |
|                             | Privado                        |      | 691 (82,7) |
| Primer TME recibido (N 836) | Interferón beta 1 <sup>a</sup> |      | 650 (77,7) |
|                             | Interferon beta 1B             |      | 120 (14,4) |
|                             | Glatiramer                     |      | 51 (6,1)   |
|                             | Fingolimod                     |      | 15 (1,8)   |
|                             | Totales                        |      | 836 (100)  |

Del análisis de los tiempos asistenciales, en la Tabla 4 y Gráficos 1 y 2 se describen los tiempos entre diagnóstico de la enfermedad y solicitud de un primer TME financiado por el FNR según año, así como tiempo entre la solicitud y autorización del mismo. Para el caso de la mediana de tiempo

entre diagnóstico y solicitud globalmente se observa un descenso a lo largo del período.

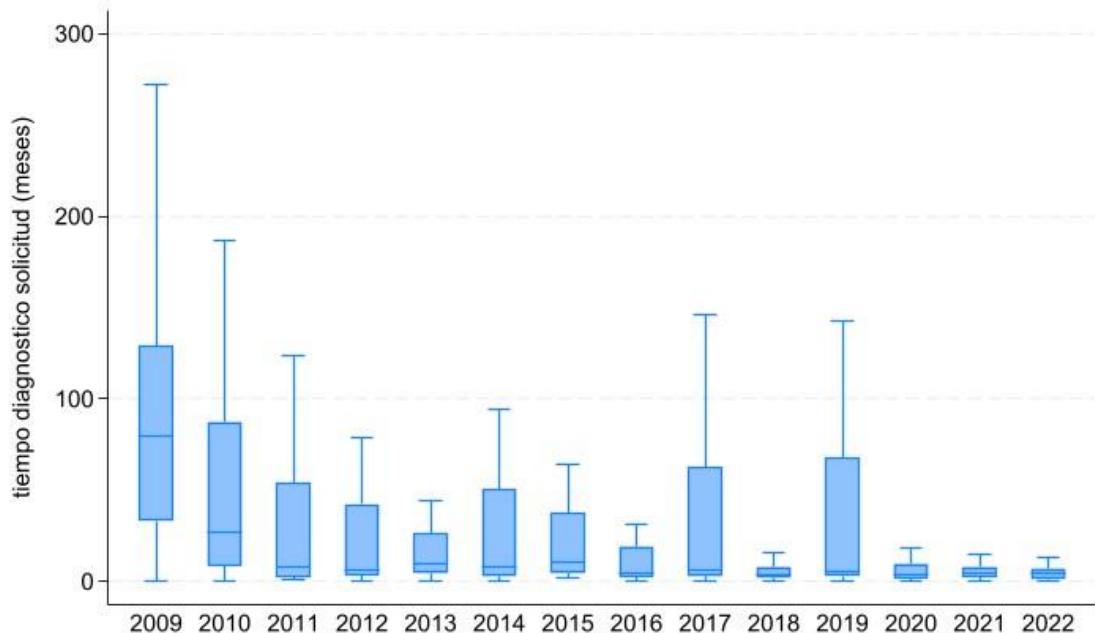
Los primeros 2 años (2009-2010) de cobertura tuvieron los tiempos mayores con un descenso muy pronunciado hacia el tercer año, para luego mantener la tendencia en descenso (con alguna fluctuación). Para el año 2022 la mediana de tiempo fue de 4,1 meses.

En el caso del tiempo entre solicitud y autorización, globalmente son tiempos más cortos, y si bien con fluctuaciones, la tendencia a lo largo de los años fue hacia un acortamiento de los mismos. Para el año 2022 la mediana para este tiempo fue de 0,6 meses (18 días).

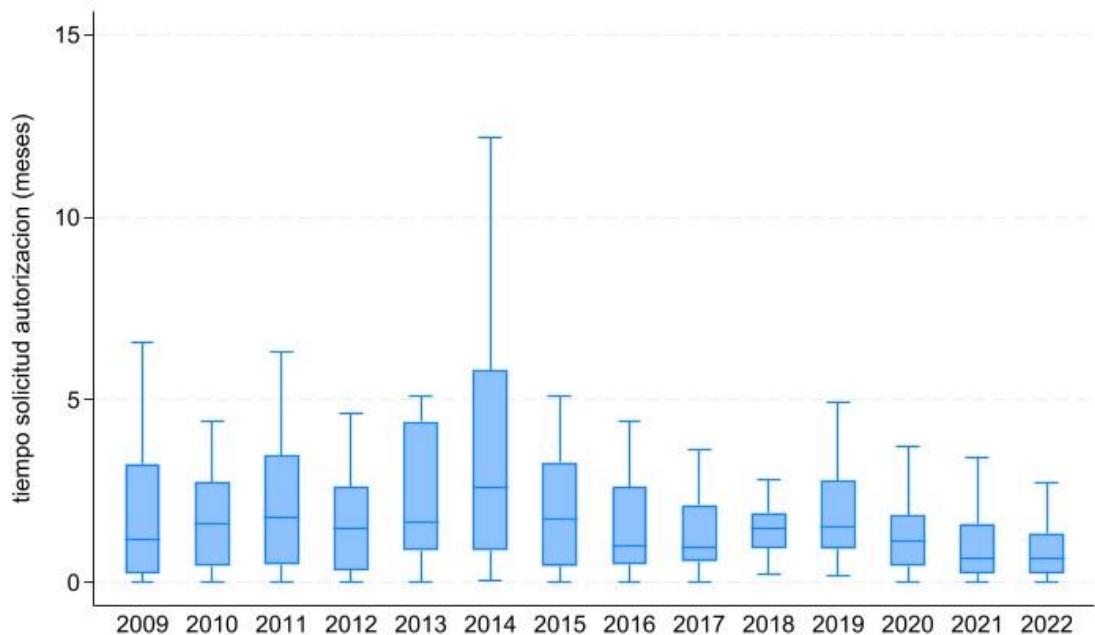
**Tabla 4 - Descripción de los tiempos (en meses) entre diagnóstico-solicitud; y tiempo entre solicitud – autorización según año.**

|      | Tiempo diagnóstico-solicitud (meses) |         | Tiempo solicitud-autorización (meses) |         |
|------|--------------------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
|      | Media (DE)                           | Mediana | Media (DE)                            | Mediana |
| 2009 | 92,6 (75,6)                          | 79,9    | 7,6 (18,6)                            | 1,2     |
| 2010 | 59,1 (68,1)                          | 27,0    | 5,3 (15,1)                            | 1,6     |
| 2011 | 39,1 (59,9)                          | 7,9     | 6,0 (12,3)                            | 1,7     |
| 2012 | 26,0 (40,5)                          | 6,1     | 2,7 (5,2)                             | 1,4     |
| 2013 | 33,4 (75,7)                          | 9,5     | 4,1 (7,0)                             | 1,6     |
| 2014 | 47,1 (77,9)                          | 8,0     | 4,7 (5,9)                             | 2,5     |
| 2015 | 28,8 (47,4)                          | 10,9    | 2,6 (4,6)                             | 1,7     |
| 2016 | 24,7 (49,8)                          | 4,9     | 2,5 (4,6)                             | 0,9     |
| 2017 | 38,7 (53,0)                          | 6,1     | 3,1 (1,9)                             | 0,9     |
| 2018 | 20,2 (53,0)                          | 3,2     | 1,9 (1,9)                             | 1,4     |
| 2019 | 42,4 (75,0)                          | 5,7     | 2,2 (2,5)                             | 1,5     |
| 2020 | 19,0 (40,3)                          | 3,7     | 1,7 (3,0)                             | 1,1     |
| 2021 | 17,2 (36,8)                          | 4,3     | 1,3 (1,7)                             | 0,6     |
| 2022 | 20,6 (46,3)                          | 4,1     | 0,9 (0,9)                             | 0,6     |

**Gráfico 1 - Tiempo entre diagnóstico y solicitud (meses).**



**Gráfico 2 - Tiempo entre solicitud y autorización (meses).**



- Descripción de los cambios, suspensiones y seguridad de los tratamientos.

Se documentaron cambio de tratamiento de la siguiente forma: en 265 de los 836 se autorizó un primer cambio de tratamiento (31,7 %); en 62

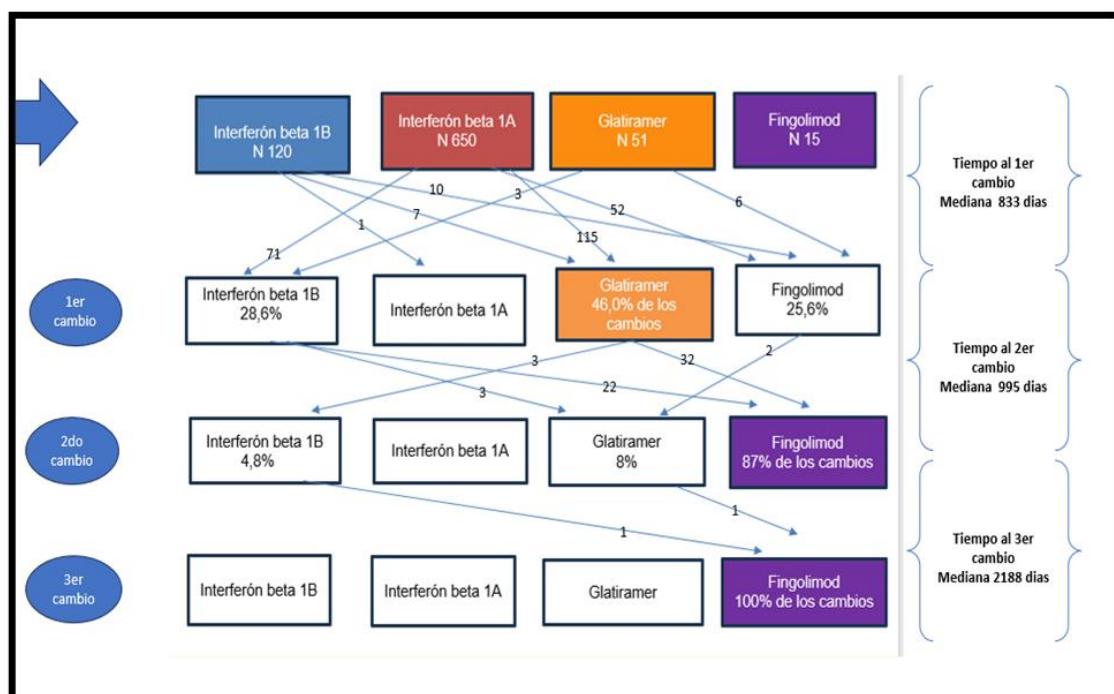
casos un segundo cambio (7,4 %) y en dos situaciones se autorizó un tercer cambio de tratamiento (0,2 %).

La mediana de tiempo al primer cambio fue de 833 días (2,3 años), para un segundo cambio de 995 días (2.7 años) y para los que presentaron un tercer cambio de 2185 días (6 años).

En la Figura 2 se representan los cambios a lo largo de la evolución, identificándose la droga a la cual se roto con el porcentaje de cambios atribuible a la misma (se marca en color la droga principal que recibe mayor número de receptores nuevos según corresponda a un primer, segundo o tercer cambio). Como se observa la mayoría de los primeros cambios fueron hacia glatiramer (46 % de los cambios), y tanto el segundo como los terceros cambios fueron en su mayoría a fingolimod.

En las Tablas 5 y 6 se describen en detalle de los cambios.

**Figura 2 - Cambios de tratamiento.**



**Tabla 5 - Descripción en número y porcentual de cambios desde una primera droga hacia la cual se cambió (segundo tratamiento).**

|                       |                               | Segundo tratamiento<br>(N, %) |                   |                               |              |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------|
| Primer<br>tratamiento |                               | <b>Fingolimod</b>             | <b>Glatiramer</b> | <b>Interferón<br/>beta 1B</b> | <b>Total</b> |
|                       | <b>Glatiramer</b>             | 6 (66,7)                      | 0 (0,0)           | 3 (33,3)                      | 9 (100)      |
|                       | <b>Interferón<br/>beta 1A</b> | 52 (21,8)                     | 115 (48,3)        | 71 (29,8)                     | 238<br>(100) |
|                       | <b>Interferón<br/>beta 1B</b> | 10 (55,5)                     | 7 (38,7)          | 1 (5,56)                      | 18<br>(100)  |
|                       | <b>Total</b>                  | 68 (25,6)                     | 122 (46,0)        | 75 (28,3)                     | 265<br>(100) |

**Tabla 6 - Descripción de segundos cambios de tratamiento.**

|                        |                               | Tercer tratamiento<br>(N, %) |                   |                               |              |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------|
| Segundo<br>tratamiento |                               | <b>Fingolimod</b>            | <b>Glatiramer</b> | <b>Interferón<br/>beta 1B</b> | <b>Total</b> |
|                        | <b>Glatiramer</b>             | 0 (0,0)                      | 2 (100,0)         | 0 (0,0)                       | 2<br>(100)   |
|                        | <b>Interferón<br/>beta 1A</b> | 32 (91,4)                    | 0 (0,0)           | 3 (8,6)                       | 35<br>(100)  |
|                        | <b>Interferón<br/>beta 1B</b> | 22 (88,0)                    | 3 (12,0)          | 0 (0,0)                       | 25<br>(100)  |
|                        | <b>Total</b>                  | 54 (87,1)                    | 5 (8,06)          | 3 (4,84)                      | 62<br>(100)  |

En la Tabla 7 se describen los motivos para el cambio de un primer tratamiento según droga, que como se describe a continuación son fundamentalmente por fallo terapéutico. Considerando los primeros cambios de droga, se observa que la principal causa para el cambio de tratamiento es el fallo terapéutico (61 %), y la intolerancia el segundo motivo (38,6 %). Similar situación se observa en los segundos cambios de tratamiento (Tabla 8) donde predomina el fallo terapéutico como principal causa (75,8 %), siendo la intolerancia el segundo motivo (24,2 %). Los dos terceros cambios hacia fingolimod descriptos, fueron ambos por falla de tratamiento.

**Tabla 7 - Motivos para el cambio de un primer tratamiento según droga.**

|                           | <b>Fallo (n, %)</b> | <b>Intolerancia (n, %)</b> | <b>Sin dato (n, %)</b> | <b>Total (n, %)</b> |
|---------------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Glatiramer</b>         | 8 (88,9)            | 1 (11,1)                   | 0 (0,0)                | 9 (100)             |
| <b>Interferón beta 1A</b> | 136 (57,6)          | 99 (41,9)                  | 1 (0,42)               | 236 (100)           |
| <b>Interferón beta 1B</b> | 19 (86,4)           | 3 (13,6)                   | 0 (0,0)                | 22 (100)            |
| <b>Total</b>              | 163 (61,0)          | 103 (38,6)                 | 1 (0,4)                | 267 (100)           |

**Tabla 8 - Motivos para un segundo cambio de tratamiento.**

|                           | <b>Fallo (n, %)</b> | <b>Intolerancia (n, %)</b> | <b>Total (n, %)</b> |
|---------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>Fingolimod</b>         | 2 (66,7)            | 1 (33,3)                   | 3 (100)             |
| <b>Glatiramer</b>         | 24 (70,6)           | 10 (29,4)                  | 34 (100)            |
| <b>Interferón beta 1B</b> | 21 (84,0)           | 4 (16,0)                   | 25 (100)            |
| <b>Total</b>              | 47 (75,8)           | 15 (24,2)                  | 62 (100)            |

Se suspendieron 111 tratamientos de los 836 autorizados, que corresponde a un 13,2 % de los tratamientos. Se definió suspensión de tratamiento, cuando no se solicitó otra droga a posteriori, considerando por tanto solo las suspensiones definitivas para este análisis. Teniendo en cuenta esta definición, en un porcentaje alto (50,4 %) no se obtuvo la

causa de la suspensión (se obtuvo información complementaria para este subgrupo din dato: 6 pacientes se solicitaron ocrelizumab mediante recurso judicial con fallo favorable y 9 pacientes habían fallecido al 16/04/2024). De las causas documentadas, la principal fue abandono, seguido por intolerancia. Los interferones beta 1A y 1B fueron las dos drogas mayormente suspendidas de forma definitiva. En la Tabla 9 se describen las causas de suspensión según droga utilizada.

**Tabla 9 - Causas de suspensión según droga utilizada.**

|                           | <b>Fallo (n, %)</b> | <b>Intolerancia (n, %)</b> | <b>Fallecimiento (n, %)</b> | <b>Abandono (n, %)</b> | <b>Sin dato (n, %)</b> | <b>Total (n, %)</b> |
|---------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Fingolimod</b>         | 1 (100)             | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                | 0 (0,0)                | 1 (100)             |
| <b>Glatiramer</b>         | 5 (71,4)            | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                     | 1 (14,3)               | 1 (14,3)               | 7 (100)             |
| <b>Interferón beta 1A</b> | 1 (1,4)             | 10 (14,3)                  | 3 (4,3)                     | 14 (20,0)              | 42 (60,0)              | 70 (100)            |
| <b>Interferón beta 1B</b> | 4 (12,1)            | 5 (15,1)                   | 286,0)                      | 9 (27,3)               | 13 (39,4)              | 33 (100)            |
| <b>Total</b>              | 11 (9,9)            | 15 (13,5)                  | 5 (4,5)                     | 24 (21,6)              | 56 (50,4)              | 111 (100)           |

- Descripción de respuesta al tratamiento.

Con la finalidad de identificar posibles criterios de estabilidad clínica sostenida, se realizó un subanálisis de la población considerada como más estable. Tal es así que se seleccionaron aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con interferón beta 1A o 1B que no hayan suspendido el tratamiento por fallo terapéutico, y en caso de cambio de tratamiento, el mismo haya sido por intolerancia hacia glatiramer. Se incluyeron asimismo los pacientes con inicio de tratamiento con glatiramer, con iguales apreciaciones. Se consideran 4 variables de respuesta evolutivas anuales: presencia de empujes, lesiones que capten gadolinio en la RNM, aumento de carga lesional en la RNM y empeoramiento en la escala EDSS.

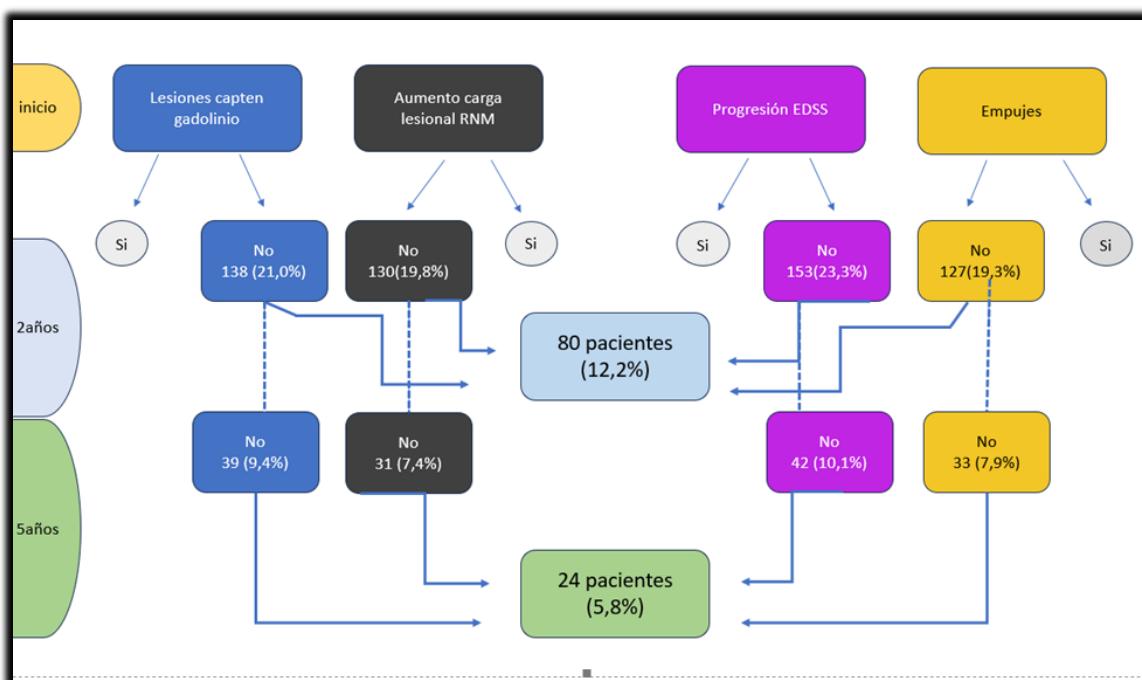
Se definió como NEDA (no evidencia de actividad) la ausencia de estas 4 variables.

A continuación, se describen la proporción de pacientes tratados que no presentaban estas variables de actividad de la enfermedad a los 2 años y 5 años respectivamente (Figura 3).

Pacientes sin actividad (empujes o lesiones que captan gadolinio en la RNM) ni progresión (aumento de carga lesional en la RNM ni empeoramiento en la escala EDSS) los últimos dos (2) años: 80 pacientes. Pacientes con al menos dos años de tratamiento 655. Porcentaje de pacientes sin actividad ni progresión 12,2 %.

Pacientes sin actividad (empujes o lesiones que captan gadolinio en la RNM) ni progresión (aumento de carga lesional en la RNM ni empeoramiento en la escala EDSS) los últimos cinco (5) años: 24 pacientes. Pacientes con al menos 5 años de seguimiento: 415. Porcentaje de pacientes sin actividad ni progresión 5,8 %.

**Figura 3 - Proporción de pacientes a 2 años y 5 años sin actividad de la enfermedad.**



- Parámetros evolutivos en el universo de pacientes en tratamiento con fingolimod.

La cohorte de pacientes bajo tratamiento con fingolimod en el periodo abril 2019 a agosto 2023 fue de 125 pacientes (criterio selección que tuvieran al menos una dosis periódica posterior).

Bajo el mismo criterio de selección en la siguiente tabla se describen el número de tratamientos según año.

**Tabla 10 - Tratamientos con fingolimod según año.**

|   | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|------|------|------|------|
| Fingolimod (c/ al menos 1 DPP autorizada) | 32   | 60   | 86   | 116  |

Se observa un crecimiento mantenido en los tratamientos con fingolimod desde su incorporación en 2019. El crecimiento entre los años 2019 y 2022 fue de 360 %.

Considerando la definición de actividad de la enfermedad (al menos un empuje clínico en el año o lesiones captantes de Gadolinio en la RNM) en esta población un 15 % de forma anual cumplen con la misma.

En la Tabla 11 se describen esta proporción de pacientes según año. Se incluye solo los periodos temporales (2020 y 2021) con registro completo de inclusión e informe anual (periodo 2019 y 2022 con registro parcial).

**Tabla 11 - Proporción de pacientes por año con elementos clínicos o para-clínicos de actividad de la enfermedad.**

|  | 2020          | 2021           |
|--|---------------|----------------|
|  | N (%)         | N (%)          |
| Fingolimod (c/ al menos 1 informe anual) | 8/51 (15,6 %) | 12/79 (15,2 %) |

Considerando la globalidad de la población (N=125), la proporción de pacientes (periodo 04.2019-08.2023) en la cual se obtuvo el dato (informe anual) que tuvieron en algún momento elementos clínicos o paracológicos de actividad de la enfermedad fue de 26 % (33 pacientes).

- Descripción de eventos adversos.

Se reportaron un total de 307 eventos adversos, y como se describió previamente fueron motivo de suspensión del tratamiento en forma definitiva solo en 15 casos y en 103 circunstancias fueron motivo para cambio de tratamiento.

En la siguiente tabla se describen el tipo de evento adverso, según droga.

**Tabla 12 - Descripción de eventos adversos reportados según droga.**

|                                   | Fingolimod | Glatiramer  | Interferon beta 1A | Interferon beta 1B | Total       |
|-----------------------------------|------------|-------------|--------------------|--------------------|-------------|
| <b>Alergia</b>                    | 0          | 2 (50 %)    | 2 (50 %)           | 0                  | 4 (100 %)   |
| <b>Astenia</b>                    | 0          | 10 (14,3 %) | 51 (72,8 %)        | 9 (12,9 %)         | 70 (100 %)  |
| <b>Disfunción tiroidea</b>        | 0          | 3 (30 %)    | 6 (60 %)           | 1 (10%)            | 10 (100 %)  |
| <b>Fiebre</b>                     | 0          | 20 (24,7 %) | 48 (59,3 %)        | 13 (16,0%)         | 81 (100 %)  |
| <b>Lesiones en sitio punción*</b> | 0          | 0           | 2 (40 %)           | 3 (60%)            | 5 (100 %)   |
| <b>Mialgias</b>                   | 0          | 3 (7 %)     | 35 (81,4 %)        | 5 (11,6%)          | 43 (100 %)  |
| <b>Otros</b>                      | 6 (6,5 %)  | 25 (27,2 %) | 39 (42,4 %)        | 22 (23,9%)         | 92 (100 %)  |
| <b>Sin dato</b>                   | 0          | 0           | 2 (100 %)          | 0                  | 2 (100 %)   |
| <b>Total</b>                      | 6 (1,9 %)  | 63 (20,5 %) | 185 (60,3 %)       | 53 (17,3%)         | 307 (100 %) |

\* maculo/papula/necrosis/otras

Como se describe, la mayoría de los eventos adversos reportados son por ambos interferones, principalmente el beta1A, y por síntomas vinculables a síndrome pseudogripal (astenia, fiebre, mialgias).

Desde el inicio de la cobertura y tomando como fecha de corte el 16/04/2024 existieron para esta cohorte de pacientes un total de 65 muertos, que se corresponde con un 7.8 %.

- Recursos de amparo por ocrelizumab.

En el periodo enero 2020-diciembre 2023 hubo 87 fallos favorables a pacientes con solicitudes de ocrelizumab para tratamiento de la EM.

Del total de estos fallos, en 34 casos se corresponden con pacientes de la cohorte analizada en la presente evaluación. Los restantes 53 tratamientos, se corresponden con pacientes que no han estado a lo largo de la evolución de la enfermedad bajo cobertura del FNR con TME para EM, pudiendo algunos de ellos corresponder a otras formas clínicas (EMPP) o lo hicieron posterior a la fecha de corte de la presente evaluación (31/07/2022).

En la siguiente tabla, se describen el número de amparos favorables a pacientes según año. Tal cual lo observado, se evidencia un crecimiento sostenido en el número de amparos con fallo favorable a los pacientes en los últimos 4 años.

**Tabla 13 - Fallos judiciales favorables a pacientes de ocrelizumab para tratamiento de EM.**

| Año   | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|------------|------------|
| 2020  | 3          | 3,45       |
| 2021  | 16         | 18,39      |
| 2022  | 22         | 25,29      |
| 2023  | 46         | 52,87      |
| Total | 87         | 100,0      |

## DISCUSIÓN

El incremento de la eficacia de los nuevos TME lleva a que los objetivos terapéuticos sean cada vez más ambiciosos. Las recomendaciones actuales son el inicio precoz del TME dado que tiene implicancias pronósticas funcionales y de sobrevida de los pacientes. Actualmente, se catalogan los TME en grupos: de baja eficacia (TME-b), de moderada eficacia (TME-m) y de alta eficacia (TME-a) aunque este modelo es cada vez más flexible. En la mayoría de los casos el primer tratamiento que se utiliza es un TME de baja-moderada eficacia salvo si la evolución inicial es agresiva, sin embargo, en la actualidad los TME-a pueden utilizarse en los pacientes como primer tratamiento y con aceptable seguridad. Los objetivos del tratamiento son: disminuir la frecuencia y número de brotes, reducir el número de lesiones y volumen de las mismas y de esta manera retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir el acúmulo de discapacidad. (9-10)

En cuanto a este último aspecto, la escala EDSS es la más utilizada para medir la discapacidad y además permite monitorearla a lo largo de la evolución de la enfermedad. Una versión telefónica de la escala fue

validada en el año 2003 (Lechner-Scott et al, 2003) y su versión en español en el año 2018. (11-12)

En la presente evaluación, se objetivó en una primera instancia una aceptable concordancia entre el score de EDSS registrado por los neurólogos tratantes, con el relevado vía telefónica por el equipo del FNR. Esto permitió validar los datos y continuar con el análisis. El valor fue de 0.69 y se lo catalogó como aceptable teniendo en cuenta que comparamos la misma escala medida de diferente manera y la existencia lógica de una variabilidad interobservador, además de que era posible el cambio de la performance funcional del paciente entre un registro y otro. Teniendo como referencia los trabajos originales que permitieron validar el EDSS telefónico, estos obtuvieron valores que son comparables a la presente evaluación. Estos trabajos objetivaron que la concordancia era mejor para los scores mayores a 4<sup>(11-14)</sup>, pero no así para los más bajos, en nuestro caso analizamos la totalidad de valores de EDSS para el conjunto de la muestra lo cual nos dio un buen margen de confianza para continuar con la evaluación. Estos resultados no impiden jerarquizar el hecho de mejorar la calidad de la información reportada. La segunda etapa engloba un total de 836 tratamientos en un periodo de 14 años. Para la interpretación de los datos, es importante considerar los cambios históricos en el alcance de la normativa de cobertura financiera del FNR tanto en lo que refiere a drogas disponibles como criterios que permitieran cambios entre líneas. Un claro ejemplo de esto es el primer periodo (entre 2009-2018) donde el escalonamiento se da entre fármacos de baja eficacia (del interferón 1a se podía pasar a glatiramer frente a fallo de tratamiento). El segundo periodo (2018-2021) tiene al INF 1a y al glatiramer en primera línea de tratamiento y cuenta con la posibilidad de cambio a fingolimod en segunda línea.

La población analizada se caracterizó por ser acorde a la epidemiología de la enfermedad: predominio sexo femenino con media edad 37 años;

con un bajo porcentaje de población pediátrica. Se trata de pacientes procedentes mayormente de Montevideo y del sector privado de la salud. Los tiempos asistenciales entre que se diagnostica y solicita un primer tratamiento con TME al FNR fueron inicialmente altos, sobre todo los primeros 2 años lo cual es esperable ya que en este periodo se incluyen paciente cuya mayoría probablemente ya estuviera con algún tratamiento. Luego se observa una tendencia hacia el descenso de los mismos también esperable. Estos resultados reflejan seguramente el proceso temporal que ocurre clásicamente con la incorporación de un nuevo tratamiento, donde los primeros años ingresan habitualmente un grupo de pacientes muy heterogéneo con distintos tiempos de evolución de la enfermedad, así como el proceso natural de experiencia administrativa que se va adquiriendo por los profesionales de la salud que solicitan los trámites.

Para el caso del tiempo entre que se solicita y autoriza finalmente el trámite fueron inicialmente mayores, con un acortamiento progresivo que al 2022 es en torno a 20 días.

Del análisis de las drogas, el primer TME mayormente autorizado fue INF 1A seguido por INF 1B y glatiramer. La mayoría de los primeros cambios fueron por fallos de tratamiento, y hacia glatiramer. Mientras que los segundos y terceros cambios fueron hacia fingolimod, también principalmente por fallos de tratamiento. Esta dinámica está directamente vinculada a las restricciones y cambios cronológicos de la normativa de cobertura.

Existieron un total de 13.2 % de suspensiones definitivas, de las causas documentadas la principal fue el abandono, pero se observó un alto porcentaje (50 %) donde no se estableció el motivo de la suspensión. En este subgrupo sin dato en cuanto al motivo de suspensión, se obtuvo posteriormente la información de que para 6 pacientes se solicitó

ocrelizumab mediante recurso judicial con fallo favorable y 9 habían fallecido al 16/04/2024. Esta importante falta de información es una clara debilidad de nuestro registro y relativiza las conclusiones que se puedan sacar en este aspecto.

En términos de eficacia el objetivo NEDA surgió con el primer medicamento de alta eficacia. El NEDA incluye al menos 3 variables: no brotes, no actividad en la RM, y no progresión de la discapacidad durante al menos un año. Dado que este objetivo, de lograrse, es exigente es que se ha desarrollado el concepto de “minimal evidence of disease activity” (MEDA) como un objetivo más factible.

Para esta evaluación no se consideró una estrategia de NEDA como objetivo terapéutico tanto para drogas de alta como moderada-baja eficacia. En cuanto a los resultados de eficacia en base al objetivo propuesto (NEDA) del grupo de pacientes bajo TME de eficacia baja y considerada como más estable , se cumplió en 12.2 % a los 2 años y en 5.8 % a los 5 años. Podría considerarse a este subgrupo de pacientes como aquellos con EM de evoluciones más benignas, y menor probabilidad de progresión de la enfermedad. El objetivo (NEDA) es informativo en la predicción del progreso de la discapacidad. Una revisión sistemática y metaanálisis publicado en el año 2022, con más de 1.000 pacientes incluidos (basado en estudios de cohortes y clinical trials) señala que el objetivo terapéutico NEDA se alcanza a los 2 años entre un 8.8 % - 34.7 % de los pacientes bajo tratamiento interferón para la EMRR<sup>(15)</sup>. Por otra parte, el alcanzar este objetivo a los 2 años, se asoció con una probabilidad del doble de no progresar a más largo plazo. El resultado del NEDA a 2 años de 12.2 % a 2 años de la presente evaluación está comprendido dentro de lo reportado y si bien está próximo a los valores más bajos señalados, debe tenerse en consideración que es un resultado de una evaluación de la vida real, y no bajo las estrictas condiciones de los ensayos clínicos.

Los tratamientos autorizados por año de fingolimod han aumentado desde su incorporación en el 2019, con un crecimiento mayor a 360 %. Cabe destacarse que, de esta evaluación por el corto periodo en que está bajo normativa del FNR el fingolimod, no puede evaluarse una estrategia MEDA de moderada-alta eficacia, pero sería de interés su evaluación en un tiempo futuro. Destacamos un 15 % anual de los pacientes bajo tratamiento con fingolimod presentaron elementos de actividad de la enfermedad.

En cuanto al análisis de los eventos adversos de la información reportada, los eventos adversos más frecuentes fueron los vinculables a los interferones y al clásico síndrome pseudogripal. Los eventos adversos fueron una causa que no fue despreciable (13,7 %) de cambio o suspensiones de tratamientos. De todas formas, se presume existe un subreporte de los mismos.

Con respecto a la mortalidad bruta observada a lo largo del periodo de 7.8 % debe interpretarse considerando aspectos como que se trata de una población joven, pero con importante carga de enfermedad y de inmunosupresión por drogas. Si bien históricamente se creía que la sobrevida de los pacientes con EM era similar a la población general, en las últimas décadas distintos trabajos han demostrado que los pacientes con EM tienen una supervivencia general reducida y mayor riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares, infecciones, suicidios y con el advenimiento de las nuevas drogas inmunomoduladores mayor mortalidad por cáncer. (16-18)

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD20 de las células B, aprobado por las agencias sanitarias estadounidense (Food and Drug Administration) y europea (European Medicines Agency) para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), y

supone el primer fármaco comercializado tanto para la EM remitente recurrente (EMRR) como para la EM primariamente progresiva (EMPP).

Los tratamientos con ocrelizumab para EM mediante recursos de amparo en nuestro país, comenzaron en el 2020 y desde entonces han mostraron un crecimiento sostenido en los últimos 4 años, correspondiendo más de la mitad de los mismos al último año evaluado (2023). De esta evaluación no surge tipo de EM que predomine en este grupo de pacientes, o línea de tratamiento en la cual asientan estos tratamientos con ocrelizumab, puesto solo en 34 de los 87 tratamientos se correspondían con pacientes de la cohorte del FNR. Una evaluación interna del FNR sobre amparos para ocrelizumab en EM entre enero y setiembre de 2023 encontró que el 24 % correspondieron a formas primarias progresivas.

En base a esta evaluación, se crean nuevas líneas de interés para evaluaciones futuras, como lo es la cohorte de inicio precoz con fármacos de alta eficacia, el seguimiento más a largo plazo de los pacientes con objetivo NEDA alcanzado y su relación con discapacidad y progresión entre otros, causa de muerte, prevalencia de enfermedades oncológicas etc.

## ANEXOS

- **Consentimiento telefónico.**

FECHA:

PACIENTE:

Buenos días aquí le habla la Dra.... .

Lo llamo en nombre del Fondo Nacional de Recursos.

Estamos realizando un seguimiento telefónico a los pacientes que se encuentran bajo tratamiento farmacológico para EM bajo cobertura financiera FNR.

Los resultados de este seguimiento permitirán obtener valiosa información, complementando la información ya enviada por su médico tratante.

Para esto realizaremos una breve encuesta telefónica sobre la evolución de su enfermedad y como le ha afectado en el desempeño de las actividades de vida diaria.

Le solicitamos su consentimiento telefónico.

Se mantendrá una estricta confidencialidad de la información personal y los datos por usted aportados.

Si en el futuro tiene alguna duda sobre este seguimiento o quiere revertir su consentimiento puede comunicarse a atención al usuario FNR al teléfono 29014091 o por correo electrónico a la casilla de mail [atencionusuario@fnr.gub.uy](mailto:atencionusuario@fnr.gub.uy).

- **Imagen explicativa escala EDSS.**

“The Extended Disability Status Scale” (EDSS) (Kurtzke, 1983).



Image source: [https://my-ms.org/ms\\_progression.htm](https://my-ms.org/ms_progression.htm))

Imagen extraída de Kurtzke, 1983.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS, 3rd Edition. Part 1: Mapping multiple sclerosis around the world, key epidemiology findings. 2020 sep [Internet]. Disponible en:<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
2. Dejan Jakimovski, et al. Multiple sclerosis. Lancet Neurol 2023 November 7, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01473-35](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01473-35)
3. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(9):1031-1044. doi:10.1177/1352458520925369
4. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf).
5. European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf).
6. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf).
7. Ficha\_tecnica\_Copaxone®.Disponible\_en:[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79515/FT\\_79515.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79515/FT_79515.html.pdf)
8. Tratamiento de la Esclerosis Múltiple con Interferón Beta , Acetato de Glatiramer, Fingolimod y Ocrelizumab.

[https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n\\_trat\\_escmultiple.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n_trat_escmultiple.pdf)

9. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20. Erratum in: *Mult Scler.* 2020 Apr;26(4):517.
10. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD © 2023, Sociedad Española de Neurología. Disponible en: [www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis\\_2023web.pdf](http://www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis_2023web.pdf)
11. Lechner-Scott, J., et al., 2003. Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone? *Mult. Scler.* 9, 154–159. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms884oa>.
12. Solà-Valls , N., et al., "Spanish validation of the telephone assessed Expanded Disability Status Scale and Patient Determined Disease Steps in people with multiple sclerosis" *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 27 (2019) 333-339. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.018>
13. Amato, M.P., et al., 1988. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 45, 746–748.

14. Noseworthy, J.H., et al., 1990. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS study group. *Neurology.* 40, 971–975.
15. Rotstein D, Solomon JM, Sormani MP, Montalban X, Ye XY, Dababneh D, Muccilli A, Saab G, Shah P. Association of NEDA-4 With No Long-term Disability Progression in Multiple Sclerosis and Comparison With NEDA-3: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Oct 12;9(6):e200032. doi: 10.1212/NXI.0000000000200032. PMID: 36224046; PMCID: PMC9558627.
16. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, et al. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016;87:324-331
17. Kingwell E, Zhu F, Evans C, Duggan T, Oger J, Tremlett H. Causes that Contribute to the Excess Mortality Risk in Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):131-139. doi: 10.1159/000504804. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852000.
18. Thormann A, Magyari M, Koch-Henriksen N, Laursen B, Sørensen PS. Vascular comorbidities in multiple sclerosis: a nationwide study from Denmark. *J Neurol.* 2016 Dec;263(12): 2484–93.
19. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Mar; 87(3): 324–31

20. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selma J K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002679.
21. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22047971.