



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 024-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TERIFLUNOMIDA EN PACIENTES ADULTOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE- RECURRENTE, ENFERMEDAD ACTIVA Y FALLA AL USO DE INTERFERON BETA 1B

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Paula Alejandra Burela Prado - Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Juan Antonio Flores Tumba - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO

Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, enfermedad activa y falla al uso de interferón beta-1b. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAN	Academia Americana de Neurología
ARR	Tasa anualizada de recaídas ajustada
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DMT	Terapia modificadora de enfermedad
EAN	Academia Europea de Neurología
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECTRIMS	Comité Europeo de tratamiento e investigación en esclerosis múltiple
EDSS	Escala de estado de discapacidad extendida
EM	Esclerosis Múltiple
EMA	Agencia de Medicina Europea
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Administración de drogas y alimentos, USA
FIS	Escala de impacto de fatiga
GPC	Guía de práctica clínica
IC95 %	Intervalo de confianza del 95 %
ICER	Instituto para la revisión clínica y económica, USA
IRM	Imagen de resonancia magnética
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intention-to-treat
NICE	Instituto nacional para la salud y excelencia en el cuidado, UK
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RMN	Resonancia magnética nuclear
RS	Revisión Sistemática
SMC	Consorcio Escocés de Medicamentos

TSQM Cuestionario de satisfacción con el tratamiento para medicamentos

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
A. <u>ANTECEDENTES</u>	8
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TERIFLUNOMIDA</u>	11
<u>III. METODOLOGÍA</u>	13
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	13
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS</u>	14
<u>IV. RESULTADOS</u>	15
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	16
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	20
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	20
ii. <u>ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO</u>	25
<u>V. DISCUSIÓN</u>	31
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	34
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	36
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	37
<u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	40

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central de etiología desconocida. La EM afecta generalmente a personas entre 20 a 50 años. En los países desarrollados es una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes y afecta globalmente entre 2 - 2.5 millones de personas. En el Perú se estima una prevalencia menor a 5 personas por cada 100,000 habitantes. Hay varios tipos de EM, donde el más común es del tipo recurrente-remitente (EMRR) que representa aproximadamente el 85 % de los pacientes con EM.
- En la práctica clínica habitual, el tratamiento de la EMRR se inicia con terapias modificadoras de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés *Disease-modifying therapies*) consideradas de primera línea, cuyo objetivo es reducir la tasa de recaídas y la progresión de la enfermedad a corto plazo. Así, actualmente en el Petitorio Farmacológico de EsSalud se tiene disponible el interferón beta 1b. Asimismo, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se aprobó el uso de interferón beta 1a en casos de eventos adversos al sitio de inyección secundarios a interferón beta-1b. Si bien existe evidencia científica que ha mostrado que dichas opciones terapéuticas tienen un buen perfil de eficacia y seguridad, existe una proporción de pacientes que presenta falla al tratamiento, con lo cual surge la necesidad de evaluar alternativas que puedan ser de beneficio para dicha población.
- De esta forma, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad de teriflunomida en comparación con interferón beta-1b en pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa que han presentado falla terapéutica luego del uso de interferón beta-1b.
- En la búsqueda de la evidencia hasta la fecha, no se identificó algún estudio que responda directamente a la pregunta PICO donde se compare teriflunomida con interferón beta-1b. Sin embargo, dado que la evidencia disponible ha mostrado que interferón beta-1a y 1b poseen eficacias similares en términos de tasa de recaídas y progresión de la discapacidad, para el presente dictamen se incluyó como evidencia indirecta el ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III denominado TENERE que analizó la seguridad y eficacia de teriflunomida 14 mg versus interferón beta-1a 44µg. Asimismo, se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC) (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica Peruana para Esclerosis Múltiple 2017; Rae-Grant et al. 2018 y Montalban et al. 2018).

- Ninguna de las GPC incluidas en el dictamen recomienda el uso de teriflunomida en pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa que han presentado falla terapéutica luego del uso de interferón beta-1b. En este contexto clínico, todas recomiendan o sugieren un escalamiento¹ a DMT de segunda línea (grupo de medicamentos que no incluyen teriflunomida).
- El único estudio ECA identificado que se aproxima indirectamente a lo planteado en la pregunta PICO de este dictamen es el estudio TENERE, un ECA fase III, de etiqueta abierta, que compara la eficacia y seguridad entre teriflunomida e interferón beta 1a. Se incluyeron tres brazos aleatorizados a una razón de 1:1:1 (teriflunomida 14 mg =111, teriflunomida 7 mg =109 y a interferón beta-1a =104). Es importante remarcar que en el ensayo TENERE menos del 10 % de los pacientes incluidos habían sido tratados en los últimos 2 años con interferón beta-1b. Al respecto, los autores mencionan que algunos de ellos podían haber tenido falla al tratamiento, sin embargo, no se detalla mayor información. En ese sentido, solo una subpoblación del estudio TENERE se ajusta a la población de interés del dictamen.
- El estudio TENERE concluyó que teriflunomida 14 mg (n=111) no es significativamente diferente de interferón beta-1a (n=104) para los desenlaces de eficacia de tiempo a falla de tratamiento (evaluado como la primera ocurrencia de recaída confirmada o discontinuación a tratamiento permanente) o tasa de recaída anualizada. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en la presentación de eventos adversos serios entre ambos grupos. El estudio no evaluó otros desenlaces de relevancia clínica como la progresión de la discapacidad y la calidad de vida.
- Es de notar que el estudio TENERE tuvo importantes limitaciones que afectan la validez interna de los resultados, entre los que se destacan el diseño del estudio, el cual, si bien menciona que es cegado para los investigadores, en la práctica este resulta ser de etiqueta abierta dado que el cegamiento solo está entre los brazos de las dosis y no del tratamiento con el cual se compara, mediante el cual tanto los investigadores como los participantes conocen el grupo de tratamiento asignado, lo cual incrementa el riesgo de sesgo. Asimismo, el desbalance en la proporción de participantes previamente tratados con DMT, que fue significativamente mayor para el grupo de interferón beta (24.0 % vs 11.7 %; p=0.018). Este desbalance podría estar subestimando los resultados obtenidos para interferón beta-1a, ya que los pacientes con un mayor número de tratamientos previos podrían estar asociados con una menor respuesta terapéutica. Además, considerando que menos del 10 % de los pacientes en la población de estudio del ensayo habían sido tratados previamente con interferón beta-1b,

¹ Escalamiento. Cambio de drogas de primera línea a segunda línea.

se debe tener cautela a la hora de generalizar los resultados obtenidos a dicha subpoblación.

- Lo previamente mencionado crea incertidumbre sobre si realmente teriflunomida es una alternativa con similar eficacia a interferón beta-1a en pacientes con EMRR. Nuestras conclusiones son consistentes con las recomendaciones de las GPC que no incluyen el uso de teriflunomida en los casos de respuesta subóptima a interferón beta-1b.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de teriflunomida en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente con enfermedad activa que presentan falla a tratamiento con interferón beta-1b.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de teriflunomida 14 mg vía oral en comparación a interferón beta-1b para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), quienes han presentado falla al tratamiento con interferón beta-1b presentando enfermedad activa. Así, el médico especialista en neurología, Luis Alberto Chirinos Málaga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la solicitud de uso del producto farmacéutico teriflunomida 14 mg no incluido en el Petitorio Farmacológico EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO propuesta por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Esclerosis múltiple recurrente remitente
I	Teriflunomida
C	Interferón beta
O	Control de ataques o crisis desmielinizantes

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con representantes del equipo evaluador del IETSI, así como también con los especialistas incluidos en el equipo redactor. Las reuniones sostenidas ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialistas

P	Adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa* con falla** a tratamiento con interferón beta-1b
I	Teriflunomida 14 mg oral diaria
C	Continuación de interferón beta-1b
O	Recurrencia de episodios (tasa de recaída) Progresión de la enfermedad (Escala EDSS) Desenlaces radiológicos (carga lesional, aparición de nuevas lesiones) Calidad de vida Eventos adversos

*Enfermedad activa es definida clínicamente y/o por resonancia magnética nuclear (RMN). Clínicamente se define como recaídas, episodios agudos o subagudos de una nueva o incrementada disfunción neurológica seguida por recuperación parcial en ausencia de fiebre o infección. Por RMN se define como realce de contraste T1 hipertenso o nueva ampliación de lesiones T2 hipertensas o también definida como una nueva lesión resaltada por gadolinium en una RMN actual (Lublin et al. 2014).

**Falla a tratamiento se define como una respuesta inicial al tratamiento y posteriormente una carencia de respuesta.

B. ASPECTOS GENERALES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune de etiología desconocida que afecta al sistema nervioso central. Se cree que ciertas personas genéticamente predispuestas tienen una respuesta inmune anormal a las condiciones ambientales lo que provoca inflamación aguda mediada por la inmunidad y luego inflamación crónica. La fase inicial de la inflamación es seguida por una fase de degeneración progresiva de las células afectadas en el sistema nervioso. La EM es un desorden altamente discapacitante con consecuencias personales, sociales y económicas considerables. Las personas con EM viven por muchos años luego del diagnóstico con un impacto significativo en su habilidad para trabajar, así como un efecto altamente discapacitante y adverso en su calidad de vida y la de sus familiares.

Típicamente la EM se presenta entre las edades de 20 - 50 años, sus síntomas iniciales incluyen la fatiga, entumecimiento o sensación de hormigueo de las extremidades o el cuerpo, espasticidad, debilidad muscular, mareos y vértigo, problema de visión, dolor y picazón, cambios cognitivos, cambios emocionales, problemas intestinales, problemas de vejiga (National Institute for Health and Care Excellence 2014).

Una recaída (del inglés *relapse*), se refiere a un episodio clínico monofásico con síntomas reportados por el paciente y hallazgos objetivos típicos de esclerosis múltiple reflejando un evento desmielinizante focal o multifocal en el sistema nervioso central que se desarrolla de forma aguda o subaguda con una duración de al menos 24 horas con o sin recuperación y en ausencia de fiebre o infección. Los fenotipos de la enfermedad pueden ser las formas activa o inactiva. La enfermedad activa es definida clínicamente y/o por resonancia magnética nuclear (RMN). Clínicamente se define como recaídas, episodios agudos o subagudos de una nueva o incrementada disfunción neurológica seguida por recuperación parcial en ausencia de fiebre o infección. Por RMN se define como realce de contraste T1 hipertenso o nueva ampliación de lesiones T2 hipertensas o también definida como una nueva lesión resaltada por gadolinio en una RMN (Lublin et al. 2014).

Las personas con EM inicialmente pueden tener una recuperación parcial, sin embargo, a lo largo del tiempo desarrollan una discapacidad progresiva. El patrón más común de la EM es la forma recurrente-remitente (EMRR), cerca del 85 % de personas con EM presentan EMRR desde el inicio, donde los periodos de estabilidad (remisión) son seguidos por episodios con exacerbaciones de síntomas (recurrencia o recaída), además los periodos entre las recaídas de enfermedad se caracterizan por una carencia de progresión de enfermedad. Alrededor del 75 % de ellos pueden seguir un curso de EM progresiva secundaria. Esto ocurre cuando hay una acumulación gradual de la discapacidad no relacionada a la recaída que llega a ser menos

frecuente o se detiene completamente. Además, se estima que entre el 10 % a 15 % de las personas con EM tendrán EM progresiva primaria donde los síntomas se desarrollan gradualmente y empeoran en el tiempo desde el inicio sin experimentar recaídas y remisiones (National Institute for Health and Care Excellence 2014).

La esclerosis múltiple es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) en su segunda encuesta (2012-2013) reportan un incremento de casos de EM de 2.1 millones reportados el 2008 a 2.3 millones de personas reportadas el 2013. De esta forma la prevalencia de EM se incrementó de 30 (en el año 2008) a 33 por 100 000 personas (en el año 2013) (Multiple sclerosis International Federation 2013). En el Perú no se conoce con exactitud la prevalencia de EM. Sin embargo, una aproximación basada en un estudio en Lima, que usó como fuente de datos los casos de los Hospitales Cayetano Heredia, Clínica San Felipe, Clínica el Golf y la base de datos de la Asociación “Esclerosis Múltiple Perú”, estimó una prevalencia de 7.7 (IC95 % = 7.1 – 8.3) casos por cada 100 000 habitantes (Vizcarra Escobar et al. 2012).

A la fecha no se tiene disponible un tratamiento curativo para la EM, sin embargo, la estrategia terapéutica actual se enfoca en reducir el riesgo de recaídas y potencialmente la progresión de la enfermedad. Existen dos tipos de tratamiento para la EM, el sintomático y las terapias modificadoras de la enfermedad (DMT). Las DMT más comunes usadas como tratamiento de primera línea son el Interferón beta-1a o el 1b, acetato de glatirámico, teriflunomida y dimetilfumarato.

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el DMT interferón beta-1b como terapia de primera línea para el manejo de la esclerosis múltiple recurrente-remitente. Además, en el año 2017 el IETSI aprobó el uso de interferón beta-1a por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 como una alternativa para pacientes con EMRR que no presenten pérdida de respuesta al tratamiento pero que hayan tenido eventos adversos en el lugar de la aplicación con interferón beta-1b subcutáneo. Sin embargo, especialistas de la institución han solicitado la aprobación de uso de teriflunomida para el tratamiento de segunda línea de la EMRR debido a la falla terapéutica a interferón beta-1b y carencia de alternativas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de teriflunomida 14 mg, en comparación con la continuación del tratamiento con el interferón beta-1b, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente que hayan presentado falla al interferón beta-1b.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TERIFLUNOMIDA

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe selectivamente y reversiblemente la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH) requerida para la síntesis *de novo* de pirimidina. El mecanismo de acción por el cual teriflunomida ejecuta su efecto terapéutico en la EM no es totalmente comprendido, pero este efecto puede implicar una reducción en el número de linfocitos activados en el sistema nervioso central (FDA 2016).

Teriflunomida tiene aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) y de la European Medicines Agency (EMA). FDA aprobó el uso de Aubagio® 7 mg y 14 mg (teriflunomida) en setiembre de 2012 y bajo las formas genéricas (teriflunomida de 7 mg y 14 mg) en julio de 2018. La EMA aprobó Aubagio® 14 mg (teriflunomida) en agosto del 2013. Su uso es indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente. La dosis recomendada de Aubagio® es de 14 mg vía oral y de uso diario en forma crónica hasta que se tome la decisión médica de detener la medicación de acuerdo a evaluaciones previas de seguimiento. Puede ser tomado con o sin comidas. Dentro de las poblaciones especiales, el uso de Aubagio® en personas mayores de 65 años debe ser usado con cuidado debido a los datos insuficientes en seguridad y eficacia (EMA 2019). El uso de teriflunomida está contraindicado en mujeres embarazadas, mujeres en etapa de lactancia, pacientes con inmunodeficiencia severa (p.ej. SIDA), pacientes con deterioro significativo de la función de la médula ósea o con presencia de anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativa, pacientes con infección activa severa hasta su resolución, pacientes con hipoproteinemia severa (p.ej. Síndrome nefrótico), así como también en pacientes con insuficiencia renal grave en diálisis o insuficiencia hepática severa.

Antes de iniciar el tratamiento con Aubagio® (teriflunomida 14mg) se debe monitorear al paciente para evaluar la seguridad. Para ello, dentro de los 6 meses previos al inicio de la medicación se deben medir los niveles de transaminasas, bilirrubinas, conteo completo de células sanguíneas, descartar una infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* mediante prueba cutánea o de sangre, chequeo de la presión sanguínea. Luego de la administración de Aubagio® se debe monitorear de igual manera estos marcadores. Los niveles de aminotransaminasas (ALT) deben monitorearse al menos mensualmente por 6 meses luego del inicio del tratamiento, el conteo de células sanguíneas debe seguirse enfocado en la búsqueda de signos o síntomas de infección y la presión sanguínea debe ser revisada periódicamente.

Se han descrito reacciones adversas serias como hepatotoxicidad (incrementos de más de 3 veces el valor límite superior normal de ALT en 6.2 %, 62/1002 en el grupo

teriflunomida 14 mg vs 3.8 %, 38/997 del grupo placebo), efectos en la médula ósea (disminución media en comparación con el nivel basal de conteos de células blancas de la sangre y plaquetas), potencial inmunosupresión o infección (un caso fatal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* sin ser asociado directamente a Aubagio® así como carencia de datos sobre seguridad en personas con tamizaje positivo a tuberculosis latente), hipersensibilidad y reacciones de piel serias (pudiendo causar anafilaxis y reacciones alérgicas severas). Además se han reportado casos de reacciones cutáneas graves incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, neuropatía periférica (ocurriendo más frecuentemente polineuropatía y mononeuropatía como síndrome de túnel carpiano en personas tomando Aubagio® que el placebo), incremento de la presión arterial (ligeros incrementos de presión sistólica y diastólica comparados al inicio del tratamiento) y efectos respiratorios (en la vigilancia post mercadeo se ha observado enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis intersticial aguda).(FDA 2016).

En el Perú, teriflunomida está aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) (DIGEMID 2019b) hasta el 18 de julio del 2019 como se detalla a continuación:

Tabla 1. Registro sanitario de teriflunomida en Perú

Registro Sanitario	Marca registrada	Presentación	Laboratorio
EE00336	Aubagio 14 mg	Comprimido recubierto	Sanofi Winthrop Industrie (Genzyme del Perú S.A.C.)

El costo de adquisición de Aubagio® 14 mg (teriflunomida) es de S/ 198.11 según el observatorio de productos farmacéuticos de la DIGEMID² (DIGEMID 2019a). Así, considerando un uso diario, los costos de tratamiento con teriflunomida 14 mg por paciente sería lo siguiente:

Tabla 2. Costo de adquisición de Teriflunomida e interferón beta-1b

Producto	Dosis	Costo de tratamiento por día	Costo anual total por paciente
Teriflunomida (Aubagio® 14 mg)	1 comprimido recubierto diario vía oral (Teriflunomida 14mg)	S/ 198.11 ³	S/ 72, 310.15

² Consulta realizada en abril de 2019.

³ El precio mostrado es el ofrecido en una botica de Lima. El precio siguiente al mismo producto se ofrece en una clínica de Lima a S/ 537.03.

⁴ Fuente de información: Sistema informático SAP R/3.

Interferon beta-1b 250 µg (betaferón)	1 mL de vial (250 µg/mL de interferón beta 1-b) interdiario	⁴ S/ 313.67	S/ 47048.50
--	---	---------------------------	-------------

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar y evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de teriflunomida 14 mg, en comparación con el interferón beta-1b, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente que hayan presentado falla al interferón beta-1b.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se revisaron las bases de datos de PubMed, Cochrane library, Scopus y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y sociedades especializadas en enfermedades neurológicas como la Sociedad Americana de Neurología (AAN), Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), la National Multiple Sclerosis Society (NMSS), la MS International Federation (MSIF), la Sociedad Peruana de Neurología, la Asociación Hecho con amor y la Asociación Esclerosis Múltiple Perú.

La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH⁵ relacionados a la población de interés la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para responder a la pregunta PICO planteada se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron los términos relacionados a la población de interés, la intervención, el comparador en diferentes tipos de publicaciones. Se emplearon términos MeSH, términos generales de lenguaje libre adicionando los términos booleanos según las

⁵ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

bases de datos escogidas. Esta estrategia y sus resultados son presentados en las tablas 1 a 4 de la sección de material suplementario.

D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

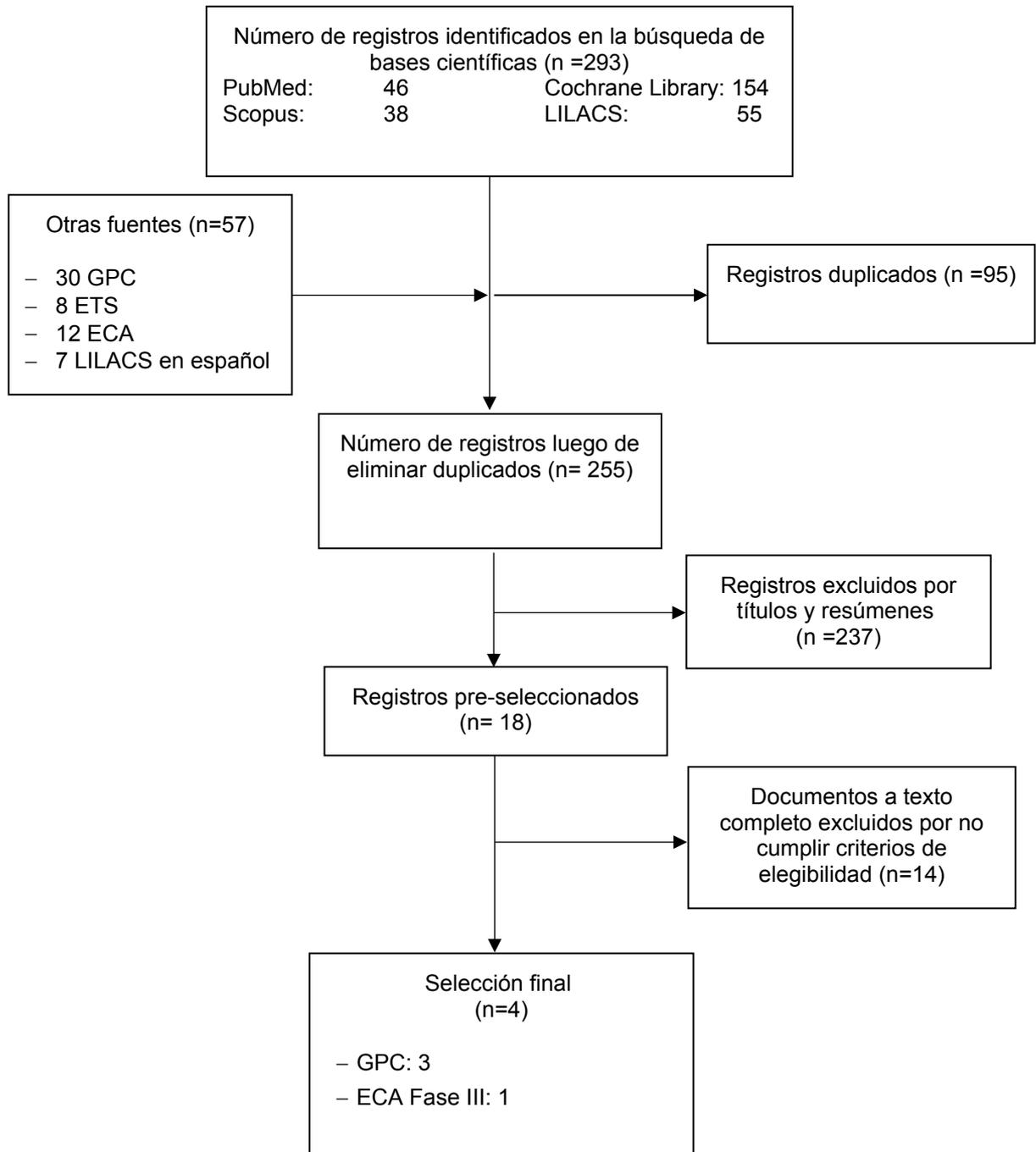
Los registros obtenidos luego de usar los términos de búsqueda en todas las bases de datos evaluadas fueron importados al gestor de referencias Zotero, luego se eliminaron los registros duplicados mediante el gestor de referencia Endnote e importados hacia el gestor de acceso libre Zotero.

Para la selección de los documentos a ser incluidos en este dictamen se siguió una metodología escalonada de selección: GPC y ETS, estudios secundarios (revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos aleatorizados). Los documentos incluidos debieron responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. En la figura 1 se observa el flujograma de selección de bibliografía.

Para la selección de GPC y ETS se priorizaron las de los últimos 5 años (año 2014 en adelante) que contengan a la población de interés. Además, para incluir una GPC, esta debía tener la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia encontrada. Sobre las ETS, estas debían contener recomendaciones sobre la tecnología evaluada en este dictamen (teriflunomida 14 mg). Los documentos de los ensayos clínicos registrados en el portal Clinicaltrials.gov fueron incluidos en el análisis siempre que aportaran información nueva no encontrada en la búsqueda descrita o para extraer información sobre eficacia y seguridad de los ensayos clínicos incluidos.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Según la pregunta PICO se realizó la búsqueda de evidencia científica en los idiomas español e inglés con relación al uso de teriflunomida para el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente-remitente.

En adelante se presenta la evidencia científica encontrada según la pregunta PICO bajo la estrategia de búsqueda.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Rae-Grant, et al., 2018 - “Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis” (Rae-Grant et al. 2018).
- ECTRIMS and EAN 2018 - “ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis”(Montalban et al. 2018).
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica Peruana de Esclerosis Múltiple, 2017 - “Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de esclerosis múltiple” (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica Peruana para Esclerosis Múltiple 2017).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- CADTH (2018) - “Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: Guidelines”. (CADTH Rapid Report Response 2018).

En esta publicación se respondió a la única pregunta sobre ¿Cuáles son las guías basadas en la evidencia científica para el espectro de cuidado total (incluyendo diagnóstico y tratamiento) de pacientes con esclerosis múltiple? Se encontró una única evidencia de la guía NICE 2014 la cual no incluye a teriflunomida y solo se enfoca en el manejo sintomático de la EM, no incluyendo la guía para manejo de las DMT.

- Ministerio de Salud Brasil, 2018 - “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla” (Ministério da Saúde, Brasil 2018).

Esta guía no es incluida principalmente por no cumplir con los criterios de rigor metodológico considerados en el dominio 3 del instrumento de evaluación de guías de práctica AGREE II donde no muestra la evidencia utilizada para formular las recomendaciones. Todo lo mencionado reduce la confianza en las recomendaciones dadas.

- NICE, (2018) - “Management of multiple sclerosis in primary and secondary care” (NICE 2018).

Esta guía está enfocada en población adulta con o siendo investigada para EM donde se cubre el diagnóstico, evaluación e información a las personas, así como el manejo de la discapacidad y rehabilitación incluyendo el manejo terapéutico de los síntomas de la EM. Sin embargo, se recalca que el objetivo no es dar recomendaciones en el uso terapéutico de DMT y esa sección específicamente se puede revisar en su ETS-NICE 2014 que también fue excluida del dictamen por no considerar a la población de interés del presente dictamen.

- Malaysia 2016 - “Management of multiple sclerosis” (Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS) 2015).

Esta guía no es considerada debido principalmente a que no incluye a la población de interés. Sin embargo, vale la pena mencionar que la guía recomienda a teriflunomida para ser usada como tratamiento de primera línea en la EMRR activa basada en comparaciones de eficacia y seguridad con placebo. Otra recomendación brindada es que ante casos de falla terapéutica a DMT de primera línea en casos de EM altamente activa, se recomienda que puede usarse DMT considerados como segunda línea. Sin embargo, esas recomendaciones no aplican para la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen donde se evalúa la eficacia y seguridad de teriflunomida en casos de falla terapéutica de interferón beta-1b en pacientes con EMRR activa. Finalmente, otro motivo de exclusión de esta guía fue que hubo algunas recomendaciones que no estaban ligadas directamente a la evidencia mostrada.

Consenso de expertos

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- CMSC DMT Guideline writing group, (2019) - “CMSC practical guidelines for the selection of Disease modifying therapies in multiple sclerosis” (Ford y Morrow 2019).

En esta guía se dan las conclusiones de la opinión de expertos que se reunieron en el año 2018. Dentro de sus conclusiones mencionan que en una EMRR con respuesta subóptima luego del tratamiento inicial, se puede cambiar a otro agente DMT con un mecanismo de acción diferente. Sin embargo, no hubo una gradación en las recomendaciones ni calificación en el riesgo de sesgo de las conclusiones por lo que no fue considerado en el análisis de este dictamen.

- Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, (2018) - “Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis” (Marques et al. 2018).

Esta guía de manejo de la esclerosis múltiple en Brasil representa un consenso de expertos del comité brasilero de tratamiento e investigación en esclerosis múltiple y la academia brasilera de neurología. La guía recomienda el uso de teriflunomida como inicio de tratamiento para EMRR al igual que otras drogas de primera línea. Además, para el caso de respuesta subóptima a las DMT de primera línea (interferón beta-1a y 1b, dimetil fumarato, acetato de glatirámico, interferón pegilado beta-1a o Teriflunomida), la guía recomienda que se puede cambiar a otras drogas de mayor eficacia diferentes a los de la primera línea. A pesar de las recomendaciones, la guía no muestra una gradación de sus recomendaciones ni el análisis de sesgo de sus referencias analizadas. Por este motivo esta guía no fue considerada en este dictamen.

- Correale. LA, (2014) - “Management of relapsing–remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization” (Correale et al. 2014).

En esta recomendación, los expertos del foro de esclerosis múltiple de Latinoamérica incluyen a teriflunomida dentro del manejo terapéutico inicial al igual que interferón, acetato de glatirámico o fingolimod. Ante una respuesta subóptima del tratamiento inicial, el grupo de este consenso recomienda optimizar el tratamiento a otras drogas que no forman parte de la presente evaluación que son catalogadas como segunda línea y solo se podría usar teriflunomida en lugar de interferón cuando a pesar de tener una adecuada respuesta a tratamiento se tenga pobre tolerabilidad a interferón (o alguna otra de primera línea). A pesar de estas recomendaciones, la guía no realizó una gradación de las mismas ni se ha clasificado a las evidencias. Por ello y por tratarse de un consenso de expertos no fue incluido en este dictamen.-

Evaluación de Tecnologías Sanitarias:

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Scottish Medicines Consortium (SMC), 2014 - “Teriflunomide, 14mg, film-coated tablets (Aubagio®)” (The Scottish Medicines Consortium 2014).

Esta ETS para su evaluación incluyó ECA que evaluaron teriflunomida versus placebo, con la finalidad de obtener conclusiones para un contexto de uso de primera línea. Esta ETS no fue incluida por no considerar en el análisis a la población de la pregunta PICO y por considerar a teriflunomida como parte de un esquema de primera línea.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014 - “CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Teriflunomide (Aubagio - Genzyme Canada) (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014).

Se excluyó esta ETS por no considerar a la población de interés según la pregunta PICO del dictamen y estar dentro de un contexto de uso de teriflunomida como primera línea de tratamiento para EMRR.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014 - “Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis” (National Institute for Health and Care Excellence 2014).

Esta ETS basó su análisis en un contexto de uso de teriflunomida como primera línea y no como una falla a tratamiento previo por interferón beta-1b como se plantea en la pregunta PICO.

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2017 - “Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value” (Tice et al. 2017).

Esta ETS fue excluida por no contener a la población de interés de la pregunta PICO. Además, está formulada en el contexto de uso de teriflunomida como tratamiento de primera línea y no se evalúa su efectividad y eficacia ante una falla terapéutica a interferón beta.

- Ministerio de Salud de Chile, 2017 - “Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Esclerosis múltiple” (Chile. Ministerio de Salud 2017).

Se excluyó la ETS debido a que no incluye a la población de interés de la pregunta PICO basando su análisis en un contexto de tratamiento de primera línea y no ante una falla terapéutica a interferón beta.

Revisiones sistemáticas (RS):

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- He et al., 2016 - “Teriflunomide for multiple sclerosis”. Cochrane Database of Systematic Reviews (He et al. 2016).

No se incluyó debido a que el ECA fase III incluido dentro de las 5 evidencias de esta revisión sistemática se ha descrito en la sección de ECA de este dictamen y además debido a que en esta revisión sistemática no se realizó un meta-análisis debido a la heterogeneidad de diseños o intervenciones.

- Hadjigeorgiou et al., 2013 - “A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis” (Hadjigeorgiou et al. 2013).

Este metaanálisis no fue incluido debido a la falta de control de sesgo que pudo haber. Además, que el corte de la búsqueda bibliográfica fue hasta noviembre de 2012 cuando no se tenía algún ECA fase III reportado que compare teriflunomida con otro DMT como por ejemplo los resultados del ECA TENERE publicado en el 2014, por ello los autores realizaron un *network* metaanálisis con la información que tenían de otras comparaciones de DMT. Si bien era la mejor alternativa para hacer comparaciones de tratamientos en ese momento, usando este análisis existe el riesgo de sobreestimar los efectos considerando que el análisis toma en cuenta algunos supuestos para las simulaciones.

Ensayo clínico aleatorizado:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Vermersch et al., 2014 - “Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomized, controlled phase 3 trial” (Vermersch et al. 2014)

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Rae-Grant, et al., 2018 - “Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis” (Rae-Grant et al. 2018)

Esta guía de práctica clínica fue elaborada por la Academia Americana de Neurología (AAN) donde se revisó la evidencia científica para las recomendaciones de inicio, cambio y suspensión de las terapias modificadoras de enfermedad (DMT) para la esclerosis múltiple en personas con EMRR, síndrome clínicamente aislado y formas progresivas de EM.

Se usó un criterio modificado de GRADE para el desarrollo de las conclusiones. En ese proceso la evidencia se analiza en base de varios parámetros de riesgo de sesgo, consistencia, veracidad, precisión y sesgo de publicación. Las fuerzas de las recomendaciones se clasificaron usando un proceso Delphi modificado y mencionado de forma modal según la tabla 3:

Tabla 3. Modificador modal usado para brindar la fuerza de la recomendación

Modificador modal	Fuerza de la recomendación
Nivel A	Debe
Nivel B	Debería
Nivel C	Puede
Nivel U	Ninguna recomendación

El nivel A indica una recomendación fuerte y el nivel U indica que no hubo evidencia para apoyar una recomendación. El proceso para estimar la recomendación final fue complejo y se describe en la tabla 4.

Tabla 4. Pasos para la formulación de las recomendaciones

<p>Para la recomendación final los revisores usaron los 3 pasos siguientes.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fuerza inicial de la recomendación en base a puntuaciones de 4 dominios:<ol style="list-style-type: none">i. Confianza en la evidencia<ul style="list-style-type: none">Nivel A: Incluye evidencias calificadas como de Alta confianzaNivel B: Incluye evidencias calificadas de moderada confianzaNivel C: Incluye evidencias calificadas como de baja confianzaNivel U: Incluye evidencias calificadas de muy baja confianzaii. Solidez de la inferencia asumiendo que las premisas son verdaderas en base a proporción de convencimiento de los miembros del panel.iii. Proporción de los miembros del panel que aceptan los principios axiomáticos.iv. Proporción de miembros del panel que creen que la evidencia relacionada es fuerte.2. Magnitud del beneficio relativo al daño esperado a ser derivada del cumplimiento de la recomendación.3. La fuerza de la recomendación puede disminuir por:<ol style="list-style-type: none">i. Nivel de importancia del desenlaceii. Variación esperada en las preferencias del pacienteiii. Carga financiera relacionada al beneficio esperado.iv. Disponibilidad de la intervención.

Este proceso complejo depende principalmente de la confianza de la evidencia de los estudios descrito en la sección 1.i de la tabla 4 además de otros factores descritos en la misma tabla según el contexto de la evaluación por el panel de evaluadores.

Por otro lado, la confianza de la evidencia en ser cierta fueron catalogadas como: Alta (evidencia altamente probable), moderada (algo probable), baja (posible) y muy baja (evidencia insuficiente), ésta fue mencionada en la guía al brindar las conclusiones y su formulación fue basada en el nivel de evidencia de cada estudio incluido clasificado como nivel de evidencia clase I a IV, donde la clase I representa a un estudio ECA

correctamente diseñado y la clase IV como un estudio mal diseñado como no incluir pacientes con la enfermedad, pacientes recibiendo diferentes intervenciones, carecer de medidas de efectividad o no presentar precisión estadística.

Los autores de esta guía declararon no tener conflicto de interés que influyeran sus recomendaciones. Además, la guía incluyó una revisión por pares y por especialistas en el tema. Asimismo, se cumple con los criterios de rigor metodológico considerados en el dominio 3 del instrumento de evaluación de guías de práctica AGREE II.

Dentro de esta guía se analizan 4 preguntas relacionadas a la pregunta PICO de este dictamen para pacientes con EMRR. Las tres primeras se refieren a la eficacia de las DMT (incluidos interferón beta-1b y teriflunomida) ante los desenlaces tasa de recaída anualizada, desenlaces de imagen de resonancia magnética y progresión de enfermedad (en un contexto de primera línea) y la cuarta pregunta se refiere al cambio de terapia de DMT frente a una presencia de enfermedad activa mientras se usa una DMT (es decir, un contexto de segunda línea). Esta última se plantea a continuación y se muestran las conclusiones según la AAN:

En personas con EMRR quienes experimentan actividad de enfermedad mientras usan una DMT ¿Es el cambio a otra DMT superior a continuar con la presente DMT en términos de tasa de recaída y actividad lesional T2 detectada por IRM o resaltada por gadolinium?

Esta pregunta se aproxima a la pregunta PICO del dictamen. Sin embargo, aquí la AAN no pudo dar una recomendación para teriflunomida debido a que no la incluyó en su análisis por falta de evidencia. La guía indica que ningún DMT disponible es completamente efectivo contra las recaídas o en disminuir los desenlaces radiológicos por RMN y cuando un paciente muestra avance de la actividad de la enfermedad (recaídas continuas, o actividad por imágenes RMN), probar una medicación con un diferente mecanismo de acción o perfil de eficacia puede tener mayor beneficio. Según los autores, no todos los posibles escenarios pueden ser respondidos por los ensayos clínicos de drogas. Así, la evidencia actual apoya una mayor eficacia con 4 DMT conocidas en ser parte de la segunda línea (Dörr y Paul 2015), que no forman parte de la presente evaluación (Alto nivel de evidencia). Otros factores que son importantes en el cambio de DMT son la tolerabilidad y la adherencia donde el criterio médico y las preferencias del paciente son críticos en este proceso. Con ello, la AAN recomienda que los médicos evalúen el grado de la actividad de la enfermedad, adherencia, perfil de seguridad, mecanismos de acción de los DMT y preferencias del paciente cuando se quiera hacer el cambio de DMT ante casos de continuación de actividad (Nivel B de recomendación).

De acuerdo a la evidencia mostrada en esta guía podemos concluir que para nuestra población de interés no se indica la continuación con interferón beta ni el uso de

teriflunomida. Por el contrario, se describe únicamente evidencia para otras DMT que no forman parte de la presente evaluación y que son conocidas como DMT de segunda línea (Dörr y Paul 2015). Pese a que se deduce que la opción en esta situación sería usar estas DMT de segunda línea, la AAN no hace la recomendación literal y solo recomienda el cambio a drogas más eficaces cuando aún hay evidencia de actividad de la enfermedad y que para ello debe considerarse el criterio médico tomando en cuenta las necesidades del paciente.

ECTRIMS and EAN 2018 - “ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis” (Montalban et al. 2018)

Es una guía de práctica clínica para el manejo terapéutico de la esclerosis múltiple en adultos elaborada en conjunto entre el comité europeo del tratamiento e investigación en esclerosis múltiple (ECTRIMS) y la Academia Europea de Neurología (EAN). La guía usó diferentes herramientas dependiendo del tipo de estudio para evaluar el riesgo de sesgo (p.ej. para el ECA se evaluó usando la herramienta de la colaboración Cochrane; para estudios de cohortes se usó ROBINS-I). Los autores de esta guía declararon algunos conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación, así también declararon que los fondos para la elaboración de la guía fueron íntegramente de ECTRIMS. La guía brindó niveles de calidad de la evidencia en 4 categorías de acuerdo al riesgo de sesgo (alta, moderada, baja, muy baja). En base a la calidad de la evidencia y al balance del riesgo-beneficio se formularon las recomendaciones acordes a la metodología GRADE que asignó la fuerza de la recomendación como fuerte o débil. También se incluyó una revisión por pares y por especialistas en el tema. Asimismo, se cumple con los criterios de rigor metodológico considerados en el dominio 3 del instrumento de evaluación de guías de práctica AGREE II.

Para este dictamen se extrajo una pregunta de intervención terapéutica relacionada a la pregunta PICO de este dictamen:

En pacientes con EMRR tratados con interferón o acetato de glatirámico y con evidencia de actividad temprana de la enfermedad (recaídas y/o progresión de discapacidad y/o actividad de IRM a 6/12 meses, ¿Cuál es el beneficio de cambiar entre interferón y acetato de glatirámico versus un cambio a drogas más eficaces?

Este planteamiento se acerca a la pregunta PICO al querer responder que sucede con la eficacia ante un cambio de tratamiento de primera línea debido a una falla de tratamiento a interferón beta-1a o 1b o acetato de glatirámico. Al respecto, cabe señalar que no se consideró en el análisis a teriflunomida como una alternativa a usar frente a esta falla de tratamiento. Sin embargo, de acuerdo a la guía, ante una falla a tratamiento inicial a interferones beta o acetato de glatirámico, se recomienda fuertemente ofrecer drogas más eficaces (diferentes a interferones o acetato de

glatirámero), no incluyendo aquí a teriflunomida y sobre la decisión de que droga usar se indica que deben considerarse algunos factores de la enfermedad así como también aspectos de seguridad de la droga para la elección conjunta con el paciente, por ejemplo: las características y comorbilidades del paciente, la actividad/severidad de la enfermedad, el perfil de seguridad de la droga y la accesibilidad a la droga. (Recomendación Fuerte).

En conclusión, en la población de interés del presente dictamen esta guía no recomienda teriflunomida ni la continuación con interferón beta, sino más bien recomienda fuertemente usar drogas más efectivas que estarían catalogadas en la segunda línea de tratamiento de la EMRR (Dörr y Paul 2015) y que no forman parte de la presente evaluación.

Perú, 2017 - “Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de esclerosis múltiple” (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica Peruana para Esclerosis Múltiple 2017)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en adultos elaborada por el grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica Peruana para Esclerosis Múltiple bajo solicitud del Ministerio de Salud del Perú a la Sociedad Peruana de Neurología en el año 2015. Esta guía incluye evidencia científica disponible hasta abril de 2017. Para la elaboración de la guía se utilizó gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones según GRADE, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como fuerte, débil y buena práctica clínica; y, la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja. Algunos de los autores de esta guía de práctica clínica que forman parte del grupo de trabajo, declararon tener conflictos de interés con la compañía farmacéutica que produce teriflunomida. No hubo financiamiento privado o estatal para la elaboración de la guía, el único fondo básico que se pudo tener fue el otorgado por la Sociedad Peruana de Neurología. La guía cumple con los criterios de rigor metodológico considerados en el dominio 3 del instrumento de evaluación de guías de práctica AGREE II incluyendo también una revisión externa por expertos antes de su publicación. La guía incluye una pregunta relacionada a la pregunta PICO del dictamen:

¿Cuáles son las condiciones de escalamiento o cambio lateral de terapia modificadora de enfermedad en pacientes con EM?

Aquí el grupo de trabajo recomienda ante una respuesta subóptima de tratamiento de primera línea realizar un escalamiento (Cambio de drogas de primera línea a segunda línea cuando hay respuesta subóptima a una DMT) a otro tipo de drogas DMT no especificadas pero consideradas DMT de segunda línea (Dörr y Paul 2015).

La guía menciona que las condiciones para un cambio de terapias modificadoras de enfermedad (DMT), a la que pertenece tanto interferón beta o teriflunomida como primera línea, son que exista una respuesta ineficaz a una DMT, que el paciente tenga otra preferencia de DMT, que desarrolle poca tolerabilidad a una DMT o desarrolle anticuerpos neutralizantes. Para ello hay dos opciones, un cambio lateral (cambio de drogas entre una misma línea de tratamiento) a una droga de similar eficacia y seguridad o un escalamiento (pasar de drogas de primera línea a una DMT de segunda línea, generalmente consideradas aquí a natalizumab, alemtuzumab y fingolimod) a drogas más potentes, pero con efectos adversos potencialmente serios. Se indica que para un cambio lateral usualmente el paciente tiene que haber desarrollado poca tolerabilidad a una DMT a pesar de tener una buena respuesta terapéutica o que el paciente tenga otra preferencia de DMT o desarrolle anticuerpos neutralizantes; y en el caso de optar para el escalamiento, se realiza cuando hay respuesta ineficaz a una DMT. La guía no menciona específicamente que DMT usar para el escalamiento y además refiere que aún no hay ECA que comparen directamente los fármacos comúnmente catalogados como segunda línea (natalizumab, alemtuzumab y fingolimod) por lo que la decisión debe ser individualizada de acuerdo a las características del paciente, la seguridad del fármaco, vías y frecuencia de administración. Por ello la guía recomienda que en pacientes con EM con respuesta subóptima a una DMT, se debe realizar un escalamiento terapéutico y no realizar un cambio lateral (Recomendación Fuerte).

Según la pregunta PICO planteada en este dictamen se desea evaluar la eficacia y seguridad de la DMT teriflunomida en una población que ha tenido respuesta subóptima a la DMT interferón beta-1b. Para esto, la guía recomienda fuertemente hacer un escalamiento terapéutico y no un cambio lateral ante una respuesta subóptima de una DMT. Dicho de otro modo, de acuerdo a esta recomendación no sería posible usar teriflunomida en pacientes con respuesta subóptima a interferón beta-1b y en su lugar recomienda el escalamiento a un tratamiento de segunda línea donde teriflunomida no está considerada (Dörr y Paul 2015). No se especifica a qué medicamento escalar, solo se menciona que la decisión debe ser evaluada individualmente al fármaco a elegir según su perfil de seguridad y factores propios del paciente.

En conclusión, ante una respuesta subóptima a tratamiento inicial con interferón beta-1b, la guía recomienda fuertemente hacer un escalamiento a otras DMT más efectivas diferentes a la primera línea, excluyendo de este modo la continuación del uso de interferón beta-1b y el uso de teriflunomida.

ii. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Vermersch et al., 2014 - “Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomized, controlled phase 3 trial” 2014 (Vermersch et al. 2014)

Este ECA es la única publicación identificada a la fecha para el estudio TENERE (NCT00883337) según el portal *clinicaltrials.gov*. Es un ECA financiado por la compañía farmacéutica que produce teriflunomida (Aubagio®) (Genzyme, una compañía de Sanofi). Además, es el único ensayo clínico que tuvo como objetivo comparar de manera directa desenlaces de relevancia clínica entre teriflunomida e interferón beta, en este caso interferón beta-1a. Estas comparaciones son conocidas como “head-to-head”. En la pregunta PICO de este dictamen, se plantea analizar la eficacia y seguridad de teriflunomida versus interferón beta-1b, sin embargo, no existen comparaciones directas en algún ECA reportado, por lo que se analizó el estudio TENERE por presentar evidencia indirecta a la pregunta PICO, todo esto apoyado en resultados de un ECA que muestra eficacia similar entre los interferones beta-1a 44 µg (Rebif®) e interferón beta-1b 250 µg (betaferon®) en los desenlaces reducción de tasa de recaídas y disminución de progresión de discapacidad (Etemadifar, Janghorbani, y Shaygannejad 2006).

El estudio TENERE (TERifluNomidE and REbif) fue reportado como un ensayo de fase III, aleatorizado, multicéntrico, cegado al evaluador (simple ciego), de asignación de grupos paralelos, con dos brazos de teriflunomida (7 mg y 14 mg) y con un tercer brazo de interferón beta-1a de 44 µg. Este tipo de diseño se considera en general como una etiqueta abierta. La aleatorización de los 3 tratamientos fue 1:1:1 (111 pacientes para teriflunomida 14 mg, 109 para teriflunomida 7 mg y 104 para interferón beta-1a), además fueron estratificados por países (Américas, Europa del este, Europa del oeste y África) y puntaje basal de la escala de estado de discapacidad expandida (≤ 3.5 o > 3.5). El objetivo del estudio fue comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de teriflunomida con el interferón beta-1a en pacientes con las formas recidivantes de esclerosis múltiple.

El estudio incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) con esclerosis múltiple según el criterio McDonald que además tuvieron un curso de recidiva con o sin progresión y que tuvieron en el tamizaje un puntaje ≤ 5.5 de la escala de estado de discapacidad extendida (EDSS), así como también tuvieron que estar libres de recidivas 30 días antes de la aleatorización. Fueron excluidos los pacientes con uso previo de interferón beta-1a, teriflunomida o leflunomida, otros interferones, acetato de glatirámico, inmunoglobulinas intravenosas o terapia de citocina en los últimos tres meses. Así también fueron excluidos los que tuvieron uso actual o previo de natalizumab, cladribine, mitoxantrone u otros inmunosupresores o si tuvieron alguna enfermedad sistémica, estuvieron embarazadas o en planes de concebir o en etapa de lactancia. El periodo de seguimiento fue hasta 48 semanas luego de la última aleatorización del paciente.

El desenlace primario fue el tiempo a falla, definida como la primera ocurrencia de una recaída confirmada o una discontinuación permanente del tratamiento por cualquier causa. Este desenlace esta toma en cuenta factores relacionados a eficacia, seguridad y tolerabilidad. El desenlace secundario fue la tasa anualizada de recaídas ajustada

(ARR, por sus siglas en inglés *Adjusted annualized relapse rate*), definida como el número de recaídas confirmadas durante el periodo de tratamiento por año-paciente. Otros desenlaces secundarios fueron el cambio en la fatiga reportada por el paciente donde se usó la escala de impacto de fatiga (FIS, por sus siglas en inglés *Fatigue Impact Scale*) y por último la satisfacción del tratamiento medido por el cuestionario de satisfacción con el tratamiento para medicamentos (TSQM, por sus siglas en inglés *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) con los dominios para efectividad, efectos colaterales, conveniencia y satisfacción global. La seguridad y tolerabilidad fueron medidas usando un reporte de eventos adversos, signos vitales y evaluaciones de laboratorio. Los reportes de eventos adversos fueron colectados en la aleatorización, semanas 2, 6, 12, 18, 24, 36 y cada 12 semanas después. Los signos vitales se colectaron en el tamizaje, en la aleatorización y cada 12 semanas en adelante, los resultados de laboratorio clínico se evaluaron a lo largo del estudio. Además, los eventos adversos y signos vitales fueron seguidos durante las visitas no programadas.

El estudio fue diseñado para tener un poder de 81 % para detectar una diferencia en el tiempo a falla entre teriflunomida e interferón beta-1a a un nivel de significancia de 0.025 especificado para considerar problemas de multiplicidad, para ello se asumieron tasas de riesgo (Hazard Ratio, HR) de 0.4186 para teriflunomida y un HR = 0.7440 para interferón beta-1a con una tasa de reclutamiento de 1.5 años y un promedio de seguimiento por persona de 1.75 años. Con esto el tamaño de muestra resultó en 100 personas por brazo de tratamiento.

De esta forma fueron incluidos 324 como población de análisis ITT (intention-to-treat) donde interferón beta-1a (n=104), teriflunomida 7 mg (n=109) y teriflunomida 14 mg (n=111).

Resultados

Para efectos del presente dictamen, se procede a reportar los resultados de los brazos de tratamiento interferón beta-1a y teriflunomida 14 mg (ITT = 215).

Existieron algunas diferencias en las características basales de los participantes entre los dos brazos de tratamiento principalmente para el uso previo de 2 años de DMT como interferones beta-1a, 1b y acetato de glatirámico (25/104 [24.0 %] para el grupo interferón beta-1a, 13/111 [11.7 %] para el grupo teriflunomida 14 mg; p=0.018). Asimismo, se observó que 52 personas descontinuaron el tratamiento: 30/101 (29.7 %)

personas del brazo de interferón beta-1a y 22/111 (19.8 %) para el brazo de teriflunomida 14 mg, pese a la alta proporción de discontinuación a tratamiento con interferón beta-1a, no hubo diferencias significativas entre estos dos grupos ($p=0.13$). La principal razón para discontinuar tratamiento en ambos brazos fue debido a eventos adversos.

Eficacia

En la población de análisis ITT ($n=215$; interferón beta-1a [$n=104$], teriflunomida 14 mg [$n=111$]), no se encontró diferencias significativas en las frecuencias de falla a tratamiento para teriflunomida 14 mg e interferón beta-1a ($p = 0.60$). En la semana 48 usando el método Kaplan-Meier para determinar el porcentaje acumulado de falla estimada, se obtuvo 33 % (IC 95% 0.25 – 0.42) para teriflunomida 14 mg y 37 % (IC 95% 0.24 – 0.46) de probabilidad de falla para el grupo interferón beta-1a.

Sobre los desenlaces secundarios, no hubieron diferencias significativas entre teriflunomida 14 mg e interferón beta-1a para el ARR ajustado⁶ (0.26 vs 0.22 respectivamente; $p=0.59$), tampoco lo hubo para las evaluaciones a 48 semanas del cambio del FIS, comparado al basal (4.10 vs 9.10; $p = 0.18$) y en general para el TSQM los pacientes reportaron mayor satisfacción para teriflunomida 14 mg que para interferón beta-1a. En este cuestionario al analizar sus 4 dominios, sólo para el dominio de efectividad no hubo diferencia entre los dos fármacos del estudio (63.13 vs 59.3; $p = 0.28$). Sin embargo, los otros dominios fueron mejorados significativamente a favor de teriflunomida para los dominios de satisfacción global (68.82 vs 60.98; $p=0.02$), efectos colaterales (93.15 vs 71.38; $p<0.0001$) y conveniencia (89.85 vs 61.9; $p<0.0001$).

En este estudio no se evaluaron desenlaces de relevancia clínica para los pacientes con EMRR, como la calidad de vida, y otros desenlaces considerados como importantes para la pregunta PICO establecida en el presente dictamen, progresión de la enfermedad y desenlaces radiológicos (carga lesional, aparición de nuevas lesiones).

Seguridad y tolerabilidad

Para este análisis, se incluyeron 211 pacientes (interferón beta-1a $n=101$; teriflunomida 14 mg $n=110$). Estos 211 pacientes difieren a los 215 pacientes del análisis ITT evaluados en la eficacia ya que tres pacientes del grupo interferón nunca fueron tratados y se les excluyó del análisis de seguridad; además un paciente de teriflunomida 14 mg tomó la medicación teriflunomida 7 mg y por ello se descontó un paciente al grupo de teriflunomida 14 mg para el análisis de seguridad. No se registraron muertes en cualquier brazo del estudio.

⁶ Se usó un modelo de regresión Poisson con las covariables región y estrato de la escala de estado de discapacidad expandida; EDSS (≤ 3.5 y >3.5) para el ajuste.

En general la ocurrencia de eventos adversos fue similar entre teriflunomida 14mg e interferón beta-1a (102/110 [92.7 %] vs 97/101 [96 %] respectivamente; $p=0.251$). Los eventos adversos serios no tuvieron diferencia estadística entre teriflunomida 14 mg e interferón beta-1a (6/110 [5.5] vs 7/101 [6.9 %] respectivamente; $p= 0.777$). Hubo menor discontinuación permanente de tratamiento por eventos adversos en el grupo de teriflunomida 14 mg comparado al de interferón beta-1a (12/110 [10.9 %] vs 22/101 [21.8%] respectivamente; $p=0.039$), la causa más frecuente de discontinuación fue por incrementos de la enzima hepática ALT.

Dentro de los eventos adversos comunes con una frecuencia ≥ 10 % en cualquier grupo de intervención, los más reportados para teriflunomida (se muestra las frecuencias de teriflunomida 14 mg vs interferón beta-1a) fueron: diarrea (23/110 [20.9 %] vs 8/101 [7.9%] respectivamente; $p=0.011$), nasofaringitis (22/110 [20 %] vs 18/101 [17.8 %]; $p=0.728$), adelgazamiento del cabello (22/110 [20 %] vs 1/101 [1 %]; $p<0.001$), parestesia (11/110 [10 %] vs 8/101 [7.9 %]; $p=0.638$) y dolor de espalda (11/110 [10 %] vs 7/101 [6.9 %]; $p=0.469$). Finalmente, los eventos adversos más reportados para interferón beta-1a (se muestra las frecuencias de teriflunomida 14 mg vs interferón beta-1a) fueron: dolor de cabeza (17/110 [15.5 %] vs 26/101 [25.7 %]; $p=0.087$), incremento de tres veces el límite superior normal de ALT (11/110 [10 %] vs 31/101 [30.7 %]; $p<0.001$) y síntomas similares a gripe (3/110 [2.7 %] vs 54/101 [53.5 %]; $p<0.001$).

Comentarios sobre el estudio TENERE

El estudio TENERE fue utilizado como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen debido a que no se identificaron ECA que compararan directamente la eficacia y seguridad de teriflunomida versus interferón beta-1b en pacientes con EMRR, esto considerando que la evidencia disponible en la literatura es consistente en mostrar que interferón beta-1a e interferón beta-1b presentan perfiles de eficacia similares:

- 1) un ECA mostró eficacia similar en los desenlaces reducción de tasa de recaídas y disminución de progresión de discapacidad entre los interferones beta 1a 44 μ g (Rebif) e interferón beta-1b 250 μ g (betaferon) (Etemadifar, Janghorbani, y Shaygannejad 2006).
- 2) Un network metaanálisis no encontró una diferencia significativa en la progresión de enfermedad entre los interferones beta-1a y 1b lo que sugería alguna equivalencia entre ellas (Hadjigeorgiou et al. 2013).

Con ello, los resultados del estudio TENERE que evalúan la eficacia de teriflunomida versus interferón beta-1a podrían brindar una aproximación de los resultados esperados para la comparación teriflunomida versus interferón beta-1b.

Los resultados del estudio TENERE mostraron que teriflunomida 14 mg e interferón beta-1a tuvieron una eficacia similar en los desenlaces evaluados como tiempo a falla (que se evaluó como primera ocurrencia de recaída confirmada o discontinuación a tratamiento permanente por cualquier causa) y ARR (Tasa de recaída anualizada). Además, si bien se observó una relativa ventaja para teriflunomida en la satisfacción a tratamiento y menor fatiga, se debe tener en cuenta que la evaluación de estos desenlaces tuvo carácter exploratorio. Por otro lado, no se reportaron resultados para desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la calidad de vida ni sobre desenlaces de interés para el presente dictamen como los desenlaces radiológicos.

Entre las principales limitaciones del estudio TENERE se tiene que fue un estudio con diseño de etiqueta abierta, lo que reduce la validez interna de los resultados del estudio. Además, se detectó un potencial sesgo de selección debido a las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos teriflunomida 14 mg e interferón beta-1a en relación a la proporción de pacientes previamente tratados con DMT, siendo mayor en el grupo de interferón beta-1a. Esto podría llevar a una menor respuesta al tratamiento en el grupo de interferón beta-1a subestimando los resultados para interferón beta-1a. Otro sesgo detectado fue el sesgo de desempeño, mediante el cual los pacientes conocedores del tratamiento recibido podrían sesgar las evaluaciones del desenlace principal (que usa información de algunos síntomas autoreportados del paciente), o desenlaces secundarios como tolerabilidad o de eventos adversos, más aún considerando la subjetividad en la mayoría de desenlaces. Por otro lado, se observó una alta proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento asignado en el estudio, lo que incrementa el riesgo de sesgo de deserción o la posibilidad de que existan diferencias en las características de los participantes que terminaron el estudio con respecto a los que discontinuaron. Este tipo de sesgo repercute sobre la generalización de los resultados hacia la población general del estudio. Al mismo tiempo, el financiamiento del estudio por parte de la compañía que fabrica el fármaco en evaluación (Aubagio®) pudo conducir a un potencial conflicto de interés, lo que aumenta la posibilidad de encontrar resultados sesgados a favor del fármaco en estudio (Lundh et al. 2017). Finalmente, considerando que la población del estudio TENERE no fue representativa de la población de interés del presente dictamen, el equipo técnico del IETSI valoró como inadecuada la extrapolación de los resultados del estudio al subgrupo de pacientes con falla al tratamiento de primera línea con interferón beta.

Lo previamente mencionado crea incertidumbre sobre si realmente teriflunomida es una alternativa con similar eficacia a interferón beta-1a en pacientes con EMRR. La incertidumbre es aún mayor para la pregunta PICO del presente dictamen no se cuenta con evidencia directa que permita conocer si existe un beneficio con teriflunomida en comparación con interferón beta-1b, más aún en pacientes que han fallado previamente al tratamiento con interferón beta-1b.

En ese sentido, no es posible estimar que los pacientes incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen tengan un beneficio adicional con teriflunomida en comparación con interferón beta-1b para desenlaces de relevancia clínica como progresión de discapacidad, tasa anualizada de recaída, calidad de vida, desenlaces radiológicos o presencia de eventos adversos serios. Además, aunque ambos DMT tienen un diferente mecanismo de acción, no es posible suponer una superioridad con teriflunomida en comparación con interferón beta-1b en pacientes con falla al uso de interferón beta-1b usando como evidencia los resultados del estudio TENERE.

V. DISCUSIÓN

En este dictamen se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta abril de 2019 sobre el uso de teriflunomida de 14 mg comparado con interferón beta-1b para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente en pacientes adultos con enfermedad activa.

La búsqueda de la evidencia no identificó algún estudio que responda a la pregunta PICO donde se haya comparado teriflunomida 14 mg con interferón beta-1b (comparador disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud). Sin embargo, conociendo que interferón beta-1a y 1b poseen eficacias similares en desenlaces importantes considerados en la pregunta PICO como reducción de tasa de recaídas y disminución de progresión de la discapacidad (Etemadifar, Janghorbani, y Shaygannejad 2006; Hadjigeorgiou et al. 2013), para fines del presente dictamen se utilizaron estudios que evaluaron el uso de teriflunomida en comparación con interferón beta-1a como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO. De esta forma se incluyó para el análisis de la evidencia tres GPC (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica Peruana para Esclerosis Múltiple 2017; Rae-Grant et al. 2018; Montalban et al. 2018) y un ECA fase III denominado TENERE (Vermersch et al. 2014).

Según las tres GPC incluidas en este dictamen, ante una respuesta subóptima a DMT de primera línea como interferón beta-1b (Dörr y Paul 2015), se recomienda un escalamiento a DMT de segunda línea que no contempla a teriflunomida (Dörr y Paul 2015), basado en evidencia que demuestra su superioridad en términos de eficacia frente a los DMT de primera línea. Por otro lado, es importante mencionar que todas las guías indican que teriflunomida debe ser usada como DMT de primera línea en pacientes con EMRR teniendo en cuenta los resultados de teriflunomida frente a placebo.

El estudio TENERE (NCT00883337) es un ECA fase III aleatorizado, multicéntrico, con cegamiento del evaluador, de asignación de grupos paralelos, financiado por el fabricante de la tecnología evaluada (Genzyme, una compañía de Sanofi), que evaluó la eficacia y seguridad de fue teriflunomida (7 mg y 14 mg) en comparación con interferón beta-1a de 44µg (Rebif®) en pacientes con EMRR. Es de notar que si bien se menciona que existe en este estudio los participantes tenían conocimiento del tratamiento al cual fueron asignados. El desenlace primario a evaluar fue tiempo a falla (evaluado como la primera ocurrencia de recaída confirmada o discontinuación a tratamiento permanente) y los desenlaces secundarios fueron la tasa anualizada de recaídas (ARR), la fatiga reportada por el paciente evaluada por FIS, la satisfacción del tratamiento medida en los dominios efectividad, efectos colaterales, conveniencia y satisfacción global, la seguridad y la tolerabilidad (usando reporte de eventos adversos, signos vitales y evaluaciones de laboratorio). No se evaluó la progresión de

la discapacidad (considerado primordial a incluirse en ECA por las personas que viven con EMRR, al ser un indicador de calidad de vida), ni los desenlaces radiológicos o calidad de vida, todos ellos incluidos en la pregunta PICO del dictamen.

Con respecto a la eficacia del estudio TENERE en la población ITT, no hubo diferencia significativa en el tiempo a falla terapéutica entre teriflunomida 14 mg e interferón beta 1a ($p=0.60$). Además, en el análisis Kaplan-Meier a las 48 semanas de tratamiento se observó que la probabilidad de falla para el grupo de teriflunomida 14 mg fue de 33 % y para el grupo interferón beta-1a de 37 %, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para esta comparación. Con respecto a los desenlaces secundarios tampoco hubo diferencia significativa en la ARR ajustada ($p=0.59$) o en las evaluaciones a las 48 semanas para el cambio de FIS comparado al basal ($p = 0.18$), ni en la satisfacción del tratamiento en el dominio de efectividad ($p = 0.28$). Sin embargo, los otros dominios de satisfacción al tratamiento fueron mejorados significativamente a favor de teriflunomida 14 mg en los dominios de satisfacción global ($p=0.02$), efectos colaterales ($p<0.0001$) y conveniencia ($p<0.0001$). Con respecto a la seguridad, no hubo diferencia significativa en la presentación de eventos adversos serios entre las drogas evaluadas. Todos estos resultados sugieren una eficacia y seguridad similar entre teriflunomida 14 mg e interferón beta-1a.

Sin embargo, el estudio TENERE no estuvo libre de limitaciones metodológicas principalmente bajo el diseño de etiqueta abierta, mediante el cual tanto pacientes como investigadores conocían el grupo de tratamiento asignado, lo que pudo influenciar en la validez interna de los resultados. Además, se identificó un potencial sesgo de selección por un desbalance entre ambos grupos en la proporción de pacientes previamente tratados con DMT, siendo mayor para el grupo de interferón beta-1b. Este desbalance podría subestimar los resultados para el brazo de interferón beta-1a ya que los pacientes con un mayor número de tratamientos previos podrían estar asociados con una menor respuesta terapéutica. Otro potencial sesgo que podría influenciar los resultados del estudio fue el sesgo de desempeño, el que se pudo dar para desenlaces que dependían del reporte del paciente teniendo en cuenta el contexto de etiqueta abierta del estudio.

Adicionalmente, es importante señalar que desde la percepción de los pacientes con EMRR, la reducción de la progresión de discapacidad y la mejora de la calidad de vida son dos desenlaces clínicamente importantes a ser considerados como objetivos finales de una DMT. Sin embargo, dado que el estudio TENERE no consideró la evaluación de estos desenlaces, los resultados de eficacia reportados en el estudio no terminan de satisfacer las necesidades de los pacientes.

Finalmente, es importante recalcar que el ensayo TENERE no responde directamente a la pregunta PICO de este dictamen por considerar como comparador a interferón beta-1a y por incluir sólo una subpoblación de la pregunta PICO del dictamen que fue

menor al 10 % en cada brazo de tratamiento del estudio (uso de interferón beta-1b en los últimos 2 años: 5/111 [4.5 %] para el grupo teriflunomida 14 mg y 10/104 [9.6 %] para el grupo interferón beta-1a; $p=0.183$). Esto último repercute en la extrapolación de los resultados de TENERE a la población de interés del presente dictamen debido a la falta de representatividad.

Todas estas limitaciones crean incertidumbre sobre si realmente teriflunomida es una alternativa con similar eficacia a interferón beta-1a para la EMRR. La incertidumbre es aún mayor para la comparación establecida en la pregunta PICO del presente dictamen que incluye a interferón beta-1b pues no se cuenta con evidencia directa que permita conocer si existen beneficios con teriflunomida, más aún en pacientes que han fallado previamente al tratamiento con interferón beta-1b. Nuestras conclusiones son consistentes con las recomendaciones de las GPC que frente a casos de respuesta subóptima a tratamientos de primera línea (incluidos aquí a teriflunomida e interferones beta) no recomiendan el uso de teriflunomida sino un escalamiento a DMT de segunda línea; esto basado en estudios de alta calidad metodológica que han demostrado la superioridad de los DMT de segunda línea (que no incluyen a interferón beta ni teriflunomida) con respecto a los DMT de primera línea (donde teriflunomida y los interferones beta se encuentran incluidos).

Por otro lado, la evidencia indirecta de un ECA que evaluó el uso de teriflunomida en comparación con interferón beta-1a no permite identificar un beneficio adicional del uso de teriflunomida en la población de interés de la pregunta PICO. Por ello, no se tienen los argumentos técnicos suficientes para respaldar el uso específico de teriflunomida, más aún cuando las principales guías internacionales respaldan un escalamiento a DMT de segunda línea que no incluyen a teriflunomida.

VI. CONCLUSIONES

- Esta evaluación de tecnología sanitaria evaluó la mejor evidencia científica publicada a la fecha en relación al uso de teriflunomida en comparación con interferón beta-1b en pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa que han presentado falla terapéutica a interferón beta-1b. Al final de la búsqueda de evidencia no se identificó alguna evidencia directa que compare teriflunomida con interferón beta-1b.
- Tomando como premisa que interferón beta-1a y 1b poseen eficacias similares en desenlaces de relevancia considerados en la pregunta PICO del dictamen como reducción de tasa de recaídas y disminución de progresión de la discapacidad, para fines del presente dictamen se consideraron estudios que compararon teriflunomida con interferón beta-1a como evidencia indirecta para la comparación entre teriflunomida e interferón beta-1b. De esta forma se identificó como principal evidencia que ayuda a responder a la pregunta PICO al estudio TENERE, un ECA de fase III que comparó la eficacia y seguridad entre teriflunomida e interferón beta-1a. Se debe resaltar que TENERE incluyó una baja proporción de pacientes previamente tratados con interferón beta-1b (menor de 10 % en cada brazo de tratamiento), por tanto, la población de la pregunta PICO se vio subrepresentada en el estudio.
- Los principales hallazgos de TENERE muestran que teriflunomida 14 mg e interferón beta-1a no tuvieron diferencias significativas en la seguridad en función a la presentación de eventos adversos serios o en la eficacia en términos de los desenlaces tiempo a falla de tratamiento o tasa anualizada de recaída. Por otro lado, este estudio no evaluó la progresión de discapacidad ni la calidad de vida, desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente.
- Es de notar que el estudio TENERE tuvo importantes limitaciones metodológicas como su diseño de etiqueta abierta, mediante el cual tanto los investigadores como los participantes conocen el grupo de tratamiento asignado, y el desbalance en la proporción de participantes previamente tratados con DMT, que fue significativamente mayor para el grupo de interferón beta (24.0 % vs 11.7 %; $p=0.018$). Este desbalance podría estar subestimando los resultados obtenidos para interferón beta-1a, ya que los pacientes con un mayor número de tratamientos previos podrían estar asociados con una menor respuesta terapéutica. Además, considerando que menos del 10 % de los pacientes en la población de estudio del ensayo habían sido tratados previamente con interferón beta-1b, se debe tener

cautela a la hora de generalizar los resultados obtenidos a dicha subpoblación.

- Todo ello crea incertidumbre sobre si realmente teriflunomida es una alternativa con similar eficacia a interferón beta-1a en pacientes con EMRR. La incertidumbre es aún mayor para la comparación establecida en la pregunta PICO del presente dictamen pues no se cuenta con evidencia directa que permita conocer si existen beneficios con teriflunomida en comparación con interferón beta-1b en pacientes que han fallado previamente al tratamiento con interferón beta-1b. Asimismo, nuestras conclusiones son consistentes con las recomendaciones de las GPC que no incluyen el uso de teriflunomida en los casos de respuesta subóptima a interferón beta-1b, ya que recomiendan el uso de un DMT de segunda línea y no el cambio por otro DMT también considerado como primera línea de tratamiento.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente con enfermedad activa que presentan falla a tratamiento con interferón beta-1b.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes con EMRR con enfermedad activa que han presentado falla terapéutica luego del uso de interferón beta-1b, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CADTH Rapid Report Response. 2018. «Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: Guidelines». 2018. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RA0941%20Multiple%20Sclerosis%20Guidelines%20Final.pdf>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2014. «Clinical Review Report. Teriflunomide (Aubagio) (14 mg film-coated tablet)». 2014. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0350_Aubagio_CL_Report_e.pdf. Chile. Ministerio de Salud. 2017. «Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: esclerosis múltiple». http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/esclerosis_multiple.pdf.

Correale, Jorge, Patricio Abad, Regina Alvarenga, Soniza Alves-Leon, Elizabeth Armas, Jorge Barahona, Ricardo Buzó, et al. 2014. «Management of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis in Latin America: Practical Recommendations for Treatment Optimization». *Journal of the Neurological Sciences* 339 (1-2): 196-206. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.017>.

DIGEMID, Perú. 2019a. «Observatorio de productos farmacéuticos». 2019. <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.

DIGEMID, Perú. 2019b. «Registro sanitario de productos farmacéuticos». 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dörr, Jan, y Friedemann Paul. 2015. «The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis». *Current Treatment Options in Neurology* 17 (6). <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0354-5>.

EMA. 2019. «AUBAGIO 14 mg film-coated tablets». 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf.

Etemadifar, M., M. Janghorbani, y V. Shaygannejad. 2006. «Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in Treatment of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Betaferon vs. Avonex and Rebif in Multiple Sclerosis». *Acta Neurologica Scandinavica* 113 (5): 283-87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00585.x>.

FDA. 2016. «AUBAGIO (teriflunomide) tablets, for oral use». 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202992s002lbl.pdf.

Ford, Corey C, y Sarah A Morrow. 2019. «CMSC Practical Guidelines for the Selection of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis». 2019. <https://mscare.sharefile.com/share/view/s79d1bfdca884318b>.

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica Peruana para Esclerosis Múltiple. 2017. «Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de esclerosis múltiple». 2017. http://www.spneurologia.org.pe/guia_tecnica_esclerosis_multiple_peru.pdf.

Hadjigeorgiou, G M, C Doxani, M Miligkos, P Ziakas, G Bakalos, D Papadimitriou, T Mprotsis, N Grigoriadis, y E Zintzaras. 2013. «A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for Comparing the Effectiveness and Safety Profile of Treatments with Marketing Authorization for Relapsing Multiple Sclerosis.» *J Clin Pharm Ther* 38 (6): 433-39.

He, D, C Zhang, X Zhao, Y Zhang, Q Dai, Y Li, y L Chu. 2016. «Teriflunomide for multiple sclerosis». *Cochrane database of systematic reviews (online)* 2016 (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>.

Lublin, Fred D, Stephen C Reingold, Jeffrey A Cohen, Gary R Cutter, y Per Soelberg Sørensen. 2014. «Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis», 9.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». Editado por Cochrane Methodology Review Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, febrero. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). 2015. «Management of multiple sclerosis». 2015. <http://www.acadmed.org.my/index.cfm?menuid=67>.

Marques, Vanessa Daccach, Giordani Rodrigues dos Passos, Maria Fernanda Mendes, Dagoberto Callegaro, Marco Aurélio Lana-Peixoto, Elizabeth Regina Comini-Frota, Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos, et al. 2018. «Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis». *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 76 (8): 539-54. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180078>.

Ministério da Saúde, Brasil. 2018. «Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla». 2018. <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/09/PORTARIA-CONJUNTA-N-10-ESCLEROSE-MULTIPLA.09.04.2018.pdf>.

Montalban, Xavier, Ralf Gold, Alan J Thompson, Susana Otero-Romero, Maria Pia Amato, Dhia Chandraratna, Michel Clanet, et al. 2018. «ECTRIMS/EAN Guideline on the Pharmacological Treatment of People with Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 24 (2): 96-120.

Multiple sclerosis international federation. 2013. «Atlas of MS 2013». 2013. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2014. «Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis». 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669>.

NICE. 2018. «Multiple sclerosis in adults: management». 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-35109816059077>.

Rae-Grant, Alexander, Gregory S. Day, Ruth Ann Marrie, Alejandro Rabinstein, Bruce A.C. Cree, Gary S. Gronseth, Michael Haboubi, et al. 2018. «Practice Guideline Recommendations Summary: Disease-Modifying Therapies for Adults with Multiple

Sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology». *Neurology* 90 (17): 777-88. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005347>.

The Scottish Medicines Consortium. 2014. «Teriflunomide, 14mg, film-coated tablets (Aubagio)». 2014. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2382/teriflunomide_aubagio_final_january_2014_amended_030314_for_website.pdf.

Tice, Jeffrey A, Rick Chapman, Varun Kumar, Anne M Loos, Shanshan Liu, Matt Seidner, y Daniel A Ollendorf. 2017. «Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value», 223.

Vermersch, Patrick, Anna Czlonkowska, Luigi M. E. Grimaldi, Christian Confavreux, Giancarlo Comi, Ludwig Kappos, Tomas P. Olsson, et al. 2014. «Teriflunomide versus Subcutaneous Interferon Beta-1a in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: A Randomised, Controlled Phase 3 Trial.» *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20 (6): 705-16. <https://doi.org/10.1177/1352458513507821>.

Vizcarra Escobar, Darwin, Jorge Kawano Castillo, Carlos Castañeda Barba, Ana Chereque Gutierrez, Martin Tipismana Barbarán, Antonio Bernabé Ortiz, y Alan Juárez Belaúnde. 2012. «Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima – Perú.» *Revista Medica Herediana* 20 (3): 146. <https://doi.org/10.20453/rmh.v20i3.1014>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 09/04/2019		
Estrategia	#01	((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[tiab] AND "sclerosis"[tiab]) OR "multiple sclerosis"[tiab]) AND (("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[tiab] OR "relapsing"[tiab]) AND remitting[tiab])) NOT (child*[title] or pediatric*[title]))	8238
	#02	"teriflunomide"[tiab] or "aubagio"[tiab]	397
	#03	"Interferon beta"[MeSH Terms] or "interferon beta"[tiab]	6785
	#04	#01 AND #02 AND #03	46

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Scopus

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 09/04/2019		
Estrategia	#01	TITLE-ABS(("multiple sclerosis" OR ("multiple" AND "sclerosis"))) AND (("recurrence" OR "relapsing") AND "remitting") AND NOT child*)	8523
	#02	TITLE-ABS ("teriflunomide" OR "aubagio")	415
	#03	TITLE-ABS ("interferon beta")	7448
	#04	#01 AND #02 AND #03	38

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 09/04/2019		
Estrategia	#01	(tw:(multiple sclerosis)) AND (tw:((relaps* or remit* or recurrence*)))	16670
	#02	("teriflunomide" or "aubagio")	422
	#03	("Interferon beta")	71298
	#04	#01 AND #02 AND #03	55

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 09/04/2019		
Estrategia	#01	MeSH descriptor: [multiple sclerosis] explode all trees	2921
	#02	(("multiple sclerosis") AND (relaps* OR remit*))	3910
	#03	#1 OR #2	3910
	#04	Teriflunomide	218
	#05	#03 AND #04	154