



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Teriflunomida para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Teriflunomide for the treatment of Multiple Sclerosis

Informe de Respuesta Rápida N°356

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Junio de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Martín Oubiña
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida Nº 356

Teriflunamida para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Fecha de realización: Junio de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey-Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Oubiña M, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. ***Teriflunomida para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 356, Buenos Aires, Argentina. Junio 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

TERIFLUNOMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1. CONTEXTO CLÍNICO

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica inmuno-mediada, desmielinizante del sistema nervioso central, caracterizada por recaídas recurrentes y/o progresión, que compromete principalmente a adultos jóvenes, llevando a una discapacidad neurológica severa.¹

La incidencia es 3,6 por 100.000 personas/año en mujeres y 2 por 100.000 personas/año en varones. El 80% de quienes padecen esta enfermedad experimentan una evolución de tipo recurrente-remitente. Las otras formas en las que se presenta esta enfermedad son progresiva primaria, progresiva secundaria y progresiva recurrente.¹

El objetivo del tratamiento es prevenir la acumulación de discapacidad neurológica irreversible a largo plazo. Los tratamientos modificadores de enfermedad (TME) intentan reducir la actividad de la enfermedad, evaluándose su efectividad mediante la medición de eventos a corto plazo como lesiones nuevas en estudios de imagen o la aparición de recaídas clínicamente evidentes. Un instrumento utilizado para medir la severidad de la enfermedad es la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS, del inglés *Expanded Disability Status Scale*).¹

Los tratamientos de primera línea actualmente son el interferón beta y el acetato de glatiramer. Otras drogas utilizadas en determinados casos son el natalizumab y la mitoxantrona. Estas drogas se administran por vía parenteral, lo cual amenaza la adherencia al tratamiento. Actualmente las drogas que pueden administrarse por vía oral son fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida.¹

Se plantea el uso de teriflunomida para el tratamiento de la esclerosis múltiple, dado que podría presentar ventajas sobre otros TME, por ejemplo, mayor adherencia al tratamiento.

2. TECNOLOGÍA

Teriflunomida es un TME inmunomodulador. Es el metabolito activo de la leflunomida. Posee propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias mediante la inhibición de una enzima celular que interviene en la síntesis de novo de pirimidina. También inhibe la actividad tirosinquinasa reduciendo la proliferación de linfocitos T, y la producción de ciertas citoquinas.^{1,2}

Se administra por vía oral una vez al día. Entre sus principales efectos adversos se encuentra la toxicidad hepática y la teratogenicidad.^{2,3}

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de teriflunomida para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (teriflunomide [Supplementary Concept] OR teriflunomid*[tiab] OR Crotonates[Mesh] OR Croton*[tiab] OR 2-Butenoic Acid*[tiab]) AND (Multiple Sclerosis[Mesh] OR Multiple Sclerosis[tiab] OR Disseminated Sclerosis[tiab] OR MS[tiab] OR Relapsing Remitting[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente documento se incluyeron una revisión sistemática, dos ECAs, una evaluación de tecnologías sanitarias y 17 políticas de cobertura. Toda la evidencia se refiere a formas recurrentes de EM (recurrente-remitente, progresiva recurrente y progresiva secundaria). No se encontraron guías de práctica clínica.

Revisiones Sistemáticas.

Se encontró una revisión sistemática Cochrane¹ cuya fecha de búsqueda es de junio de 2012. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la efectividad y seguridad de teriflunomida tanto como monoterapia o combinada, comparándola con placebo o TME. Fueron incluidos únicamente dos ECAs:

- O'Connor y colaboradores (estudio TEMSO) publicado en 2011. incluyó 1088 pacientes (72% mujeres) con una media de edad de 38 años, con diagnóstico de EM, 90% con la forma recurrente-remitente y 10% con la forma progresiva secundaria. La media de puntaje EDSS fue 2,7 y el tiempo medio desde el diagnóstico fue 8,7 años. El seguimiento fue de 108 semanas. Comparó teriflunomida 7 ó 14 mg por día versus

placebo. Las pérdidas de seguimiento fueron significativas (26,8%). El grupo que recibió placebo presentó 54 recaídas cada 100 pacientes por año (IC 95% 47-62), mientras que el grupo teriflunomida 7 mg por día presentó 37 recaídas cada 100 pacientes por año (IC 95% 32 –43) y el grupo teriflunomida 14 mg presentó 37 recaídas cada 100 pacientes por año (IC 95% 31 – 44).

- Freedman y colaboradores publicado en 2012. Incluyó 116 pacientes (70% mujeres) con diagnóstico de formas recurrentes de EM seguidos durante una primera fase de 24 semanas, con la posibilidad de extender el seguimiento de algunos sujetos por 24 semanas más. La media de edad fue 40 años. Las pérdidas de seguimiento fueron significativas (36,4%). Comparó teriflunomida 7 ó 14 mg por día más interferón beta versus placebo más interferón beta. No se observaron diferencias significativas.
- Esta revisión concluye que la calidad de la evidencia es limitada dada la tasa de pérdida de seguimiento. Se actualizó la búsqueda a partir de la fecha de búsqueda de esta revisión, y se encontró la evidencia que se describe a continuación.

ECAs.

En 2014, Vermersch y colaboradores publicaron un ECA simple ciego (estudio TENERE)⁴ que incluyó 324 pacientes con una media de 35 años de edad, 70% mujeres, con diagnóstico de una forma recurrente de EM, una media de 3,7 años desde el diagnóstico y un puntaje en el EDSS de 3,5 o menor. Fueron aleatorizados a recibir interferón beta la tres veces por semana, teriflunomida 7 mg o 14 mg. Se evaluó el porcentaje acumulado de recaídas hasta la semana 48, no observándose diferencias (37%, 36% y 33%, respectivamente). También se analizó la tasa de recurrencias cada 100 pacientes por año, no observándose diferencias entre interferón y teriflunomida 14 mg (22 vs 26, p=0,6), pero sí se observó una mayor tasa de recurrencias cada 100 pacientes por año en el grupo que recibió teriflunomida 7 mg (41, p=0,03).

En 2013 Confavreux y colaboradores publicaron un ECA (estudio TOWER)⁵ que incluyó 1.169 pacientes, 70% mujeres con EM recurrente-remitente, con una media de edad de 38 años, un puntaje en el EDSS menor a 5,5 puntos, siendo el tiempo desde el diagnóstico de 8 años. Fueron aleatorizados a recibir placebo o teriflunomida 7 o 14 mg. El seguimiento fue durante 48 semanas. El evento primario fue la tasa de recurrencias por cada 100 pacientes por año, la cual fue mayor en pacientes tratados con placebo (50; IC 95% 43 - 58) que aquellos tratados con teriflunomida 14 mg (32; IC 95% 27- 38); o teriflunomida 7 mg (39; IC 95% 33- 46).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

En 2014 el el Organismo de Evaluación de Tecnologías del Reino Unido² (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó una evaluación que realizó un meta-

análisis con los estudios TEMSO y TOWER. El mismo comparó teriflunomida 14 mg vs. placebo y considerando como evento primario la tasa de recurrencias por año, estimó una menor tasa en el grupo teriflunomida, con un riesgo relativo de 0,66 (IC95% 0,59 – 0,75). También tomó como evento primario la discapacidad sostenida acumulada (DSA) medida a los 3 meses y estimó un menor riesgo en el grupo teriflunomida HR 0,69 (IC95% 0,54-0,88). También realizó un meta-análisis de comparaciones indirectas acerca de la efectividad de teriflunomida 14 mg vs. otros TME. Considerando la tasa de recurrencias anuales, la DAS a 3 meses o en la tasa de abandono de tratamiento, no se observaron diferencias con respecto a interferón o acetato de glatiramer. Esta guía concluye que la teriflunomida está recomendada para tratar adultos que padecen EM recurrente-remitente no incluyendo a las formas altamente activa o rápidamente evolutiva, dado que la evidencia es insuficiente en estos subgrupos.

Políticas de Cobertura.

Los agentes financiadores de salud relevados coinciden en brindar cobertura de teriflunomida a pacientes con formas recurrentes de EM.

Algunos consideran que la cobertura debe hacerse en el caso de que el paciente no presente respuesta satisfactoria o intolerancia a los TME de primera línea como el interferón beta y el acetato de glatiramer (Aetna⁶, BCBS Mississippi⁷, BCBS West NY⁸, Health Partners⁹, AvMed¹⁰, Boston Medical Center¹¹).

Otros consideran que la cobertura debe hacerse como tercera línea, cuando además exista una respuesta insatisfactoria a otros TME como el fingolimod (CareSource¹²), el dimetilfumarato (AmeriHealth¹³, Regence¹⁴, United Health Care¹⁵) o ambos (Health Choice¹⁶, Tufts Health Plans¹⁷).

Otros financiadores brindan cobertura sin exigir una respuesta insatisfactoria o intolerancia a TME de primera línea (BCBS Arizona¹⁸, Humana¹⁵, BCBS Federal¹⁹, Paramount²⁰, SHPNC²¹).

El NICE recomienda la teriflunomida como tratamiento de adultos con EM recurrente-remitente sólo si no presentan la forma altamente activa o rápidamente evolutiva y se realiza el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.²

El Ministerio de Salud Francés considera a la teriflunomida una alternativa a los tratamientos de primera línea como el interferón y el acetato de glatiramer.²²

Costos.

El costo del tratamiento mensual es AR\$ 34.600 (junio 2014), equivalentes a U\$S 4.300 (dólares estadounidenses, junio 2014).

CONCLUSIONES

La teriflunomida para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente no demostró diferencias en efectividad con respecto a otros tratamientos modificadores de enfermedad como el interferón beta (moderada calidad de evidencia). Comparada con el placebo, reduce la tasa de recaídas, y puede tener un impacto beneficioso en la progresión de la discapacidad (alta calidad de evidencia).

Los agentes financiadores de salud relevados (en su mayoría de EEUU e Inglaterra) brindan cobertura a este tratamiento; y en su mayoría, en los casos en los que no exista respuesta satisfactoria a uno o más tratamientos modificadores de enfermedad.

TERIFLUNOMIDE FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS**CONCLUSIONS**

Teriflunomide for the treatment of recurrent multiple sclerosis did not show differences in effectiveness when compared with other disease-modifying treatments such as beta interferon (moderate quality evidence). When compared with placebo, it reduces the rates of relapses and it may have a beneficial impact on disability progression (high-quality evidence).

The health sponsors assessed (mostly from the US and England) cover this treatment and most of them in case there is no satisfactory response to one or more disease-modifying therapies.

TERIFLUNOMIDA PARA TRATAMIENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA**CONCLUSÕES**

A teriflunomida para tratamento da esclerose múltipla recorrente não demonstrou diferenças em efetividade em relação aos outros tratamentos modificadores da doença como o interferon beta (moderada qualidade de evidência). Comparada com placebo, reduz a taxa de recaídas, e pode ter um impacto benéfico na progressão da deficiência (alta qualidade de evidência).

Os agentes financiadores de saúde relevados (em sua maioria de EUA e Inglaterra) brindam cobertura a este tratamento; e em sua maioria, nos casos nos quais não exista resposta satisfatória a um ou mais tratamentos modificadores da doença.

BIBLIOGRAFÍA

1. He D, Xu Z, Dong S, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:CD009882.
2. Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2014: guidance.nice.org.uk/ta303. Accessed 2014 01.
3. Brunetti L, Wagner ML, Maroney M, Ryan M. Teriflunomide for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a review of clinical data. *The Annals of pharmacotherapy*. Sep 2013;47(9):1153-1160.
4. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. May 2014;20(6):705-716.
5. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet neurology*. Mar 2014;13(3):247-256.
6. Multiple Sclerosis. *Pharmacy Clinical Policy Bulletins*: Aetna; 2013. Accessed 2013 10 30.
7. Multiple Sclerosis. Blue Cross Blue Shield Mississippi.
8. Aubagio® (teriflunomide). Blue Cross Blue Shield of Western New York; 2014: <https://securews.bcbswny.com/web/content/dam/COMMON/Drug%20Therapy%20Guidelines/A/Aubagio.pdf>. Accessed 2014 02 12.
9. Drug Formulary Update. Health Partners; 2013: https://www.healthpartners.com/ucm/groups/public/@hp/@public/documents/documents/cntr_b_036278.pdf. Accessed 2013 04.
10. Teriflunomide (Aubagio). AvMed; 2013: <http://www.avmed.org/pdf/unsecure/Providers/Tools/AvMed%20Pharmacy%20Guidelines/1/Aubagio.pdf>. Accessed 2013 02 27.
11. Clinical coverage guidelines – multiple sclerosis. Boston Medical Center; 2013: http://www.bmchp.org/app_assets/multiple-sclerosis_20130930t000335_en_web_e1755c24a0da43288175ee3b62f59240.pdf. Accessed 2013 11 07.
12. Multiple Sclerosis Therapy Class. *Medication Benefit Management*: CareSource; 2013: <https://www.caresource.com/documents/avonex/>. Accessed 2013 12 20.
13. Multiple Sclerosis Agents. AmeriHealth; 2014: http://www.amerhealth.com/pdfs/providers/pharmacy_information/pharmacy_policies/multiple_sclerosis_agents.pdf. Accessed 2014 05 01.
14. Aubagio®, teriflunomide. Regence; 2013: <http://blue.regence.com/policy/medication/docs/201211MedicationPolicyUpdates.pdf>. Accessed 2013 12 01.
15. Aubagio® (teriflunomide). UnitedHealthcare; 2013: https://www.oxhp.com/secure/policy/drug_coverage_guidelines.pdf. Accessed 2013 08.
16. Prior Authorization Clinical Criteria. Health Choice; 2014: <http://www.healthchoiceessential.com/docs/members/PriorAuthorizationCriteria.pdf>. Accessed 2014 04.
17. Aubagio® (teriflunomide). *Pharmacy Medical Necessity Guidelines*: Tufts Health Plans; 2013: http://www.tuftshealthplan.com/providers/pdf/pharmacy_criteria/aubagio.pdf. Accessed 2013 06 11.
18. Aubagio® (teriflunomide). *Pharmacy Coverage Policy*: Blue Cross Blue Shield-Arizona; 2013: <https://www.azblue.com/~/media/azblue/files/pharmacy%20forms%20mastery%20directory/gro/prior%20authorization%20guidelines/aubagio%20rx%20policy.pdf>. Accessed 2013 10 15.
19. Aubagio (teriflunomide). Blue Cross Blue Shield Federal; 2013: http://www.fepblue.org/downloads/medical_policies_2013/5_07_09_Aubagio.pdf. Accessed 2013 07 19

20. Aubagio® (teriflunomide). *Prior Authorization Policy*: Paramount; 2013: <http://www.paramounthealthcare.com/documents/prescription-drugs/Aubagio-PACriteria.pdf>. Accessed 2013 08 13.
21. Aubagio® (teriflunomide tablets Genzyme/Sanofi). State Health Plan North Carolina; 2014: <http://www.shpnc.org/library/pdf/pharmacy/aubagio.pdf>. Accessed 2014 02.
22. Aubagio 14 mg comprimé pelliculé. Haute Autorité de Santé; 2014: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730041/fr/aubagio. Accessed 2014 03 05.