

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO CON TERIFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO) QUE INICIARON TRATAMIENTO EN 2015

Efectiveness, Safety and Acceptability of Teriflunomide in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis who Started Treatment at Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) in 2015

Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA IRIARTE

UGC Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). Avda. Roma, s/n. 33011 Oviedo (Asturias)

Correo-e: asanzdiaz@usal.es

RESUMEN: Introducción: Teriflunomida es un fármaco modificador de la enfermedad de administración oral, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). Se incluyó en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del Principado de Asturias en 2015, sin recomendaciones específicas.

Objetivo: Evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad de teriflunomida en pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento en 2015 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento con teriflunomida en el HUCA en 2015.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes, 60,6% hombres con una mediana de edad de 39 años. La mediana de la EDDS pre-tratamiento fue de 2,5 y post-tratamiento de 2,0. Un paciente sufrió nuevas recaídas. Alopecia, trastornos gastrointestinales, cansancio y elevación de enzimas hepáticas

fueron los efectos adversos más frecuentes. La aceptabilidad y la calidad de vida fueron calificadas de buena-muy buena-excelente por los pacientes.

Discusión: A pesar de las discrepancias entre los criterios de inclusión de los ensayos de referencia y los del estudio, se observan resultados semejantes.

Conclusiones: Teriflunomida ha sido efectiva para los pacientes del estudio, con un perfil de seguridad similar al de los ensayos clínicos y con una buena aceptabilidad.

Palabras clave: Teriflunomida; esclerosis múltiple recurrente-remitente; efectividad; seguridad; aceptabilidad.

ABSTRACT: Introduction: Teriflunomide is an oral disease-modifying drug approved for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). It was included in the formulary of Principado de Asturias in 2015 without specific recommendations.

Objective: To evaluate the effectiveness, safety and acceptability of teriflunomide in patients with RRMS who started treatment at Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) in 2015.

Material and methods: Observational retrospective study of patients diagnosed with RRMS who started treatment with teriflunomide at HUCA in 2015.

Results: 33 patients were included, 60,6% male with a median age of 39. Median pretreatment EDSS score was 2,5 and post treatment was 2,0. One patient experienced relapses. Hair loss, gastrointestinal disorders, fatigue and elevated liver enzymes were most common adverse events observed. Acceptability and quality of life were assessed by patients included as good-very good-excellent.

Discussion: Despite the differences between the patients included in the clinical trials and in this study, the results were similar in effectiveness and safety.

Conclusions: Teriflunomide was effective and the adverse events experienced were similar to those observed in the clinical trials. The treatment was well tolerated and accepted by the patients.

Key words: Teriflunomide; relapsing-remitting multiple sclerosis; effectiveness; safety; acceptability.

1. INTRODUCCIÓN

Teriflunomida

Es el principal metabolito activo de leflunomida, autorizado en Europa desde 1999 para el tratamiento de artritis reumatoide, un agente inmunosupresor con propiedades antiinflamatorias que inhibe una enzima mitocondrial requerida para la síntesis de pirimidinas.

Está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR y se autorizó en España en diciembre de 2013. Se administra por vía oral en forma de un comprimido recubierto al día, que contiene 14 mg de teriflunomida.

Se trata de un medicamento de Uso Hospitalario (H), por lo que se dispensa en los Servicios de Farmacia Hospitalarios.

Mecanismo de acción

Agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial implicada en la síntesis de novo de pirimidinas. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce su efecto terapéutico en esclerosis múltiple es desconocido, pero bloquea la proliferación de LB y LT activados que necesitan para la síntesis de novo de la piridimidinas, originando así una reducción en el número de linfocitos activados en el Sistema Nervioso Central.

Eficacia

Su eficacia se basa en dos estudios randomizados doble ciego, y controlados con placebo: TEMSO (Miller *et al.*, 2012) y TOWER (Confavreux *et al.*, 2014) y un estudio randomizado con interferón beta-1a (sc) como comparador activo: TENERE (Vermersch *et al.*, 2014).

Se ha demostrado una reducción del riesgo del 30,5% en el número de recaídas anuales con respecto a placebo y una reducción en torno al 30% del riesgo de progresión de la enfermedad.

Según el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS publicado el 22 de abril de 2015 (AEMPS 2015) teriflunomida representa una alternativa oral con eficacia similar y perfil de seguridad diferente a tratamientos de primera línea actualmente disponibles.

En la Comunidad Autónoma de Asturias se evaluó en 2015 por la Comisión del Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios (CURMP) y se propuso su inclusión en la GFT regional sin recomendaciones específicas (CURMP 2015).

Seguridad

Los efectos adversos más comunes descritos en los ensayos clínicos fueron: elevación de enzimas hepáticas, alopecia, náuseas, diarrea, alteraciones hematólogicas, hipertensión arterial e infecciones. Es potencialmente teratogena.

2. OBJETIVOS

Evaluar la efectividad y seguridad de teriflunomida en los pacientes que iniciaron tratamiento en el HUCA durante el año 2015. Se evaluó, además, la aceptabilidad del tratamiento por parte de los pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento con teriflunomida en el HUCA en 2015. El periodo de seguimiento se prolongó hasta mayo de 2016.

Los pacientes se identificaron a través de la aplicación de Pacientes Externos de Farmacia de Cerner-Millennium®: Phamedmgrretail®. La información demográfica y referente a la enfermedad y al tratamiento se obtuvo de la historia clínica electrónica. Además, durante los meses de abril y mayo de 2016, se realizó una entrevista personal a todos los pacientes citados en la Farmacia de Pacientes Externos para la dispensación del tratamiento con teriflunomida en la que se les realizó un cuestionario tipificado para determinar la aceptabilidad de los pacientes al tratamiento, su calidad de vida y completar la incidencia de efectos adversos. Se realizó la notificación de las reacciones adversas detectadas (mediante tarjeta amarilla, NotificaRAM o Millennium®) al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Los datos se recogieron y procesaron en un libro de Microsoft Excel®.

4. RESULTADOS

TABLA 1. Resultados de eficacia y seguridad del tratamiento.

NÚMERO DE PACIENTES	33	
SEXO	39,49% M	60,61% H
	MEDIANA	RANGO
EDAD	39	21-72
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO (AÑOS)	2	0-26
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (MESES)	8	5-12
EDDS:		
PRE-TRATAMIENTO	2,5	0-4,5
POST-TRATAMEINTO	2,0	0,5-5,0
NUEVOS BROTES DESDE INICIO DEL TRATA- MIENTO (n.º de pacientes)	1	
RETIRADAS Y DISCONTINUACIONES* (n.º de pacien- tes)	3	
TERIFLUNOMIDA COMO TME:		
PRIMERA LÍNEA	34,38%	
SEGUNDA LÍNEA	37,50%	
TERCERA LÍNEA	15,63%	
CUARTA LÍNEA	9,68%	
TRATAMIENTO PREVIO		
TERIFLUNOMIDA COMO PRIMER TRATAMIENTO	34,38%	
INTERFERON BETA- 1-A	29,30%	
DIMETILFUMARATO	15,10%	
NATALIZUMAB	9,09%	
INTEFERON BETA-1-B	9,09%	
FINGOLIMOD	3,03%	
EFECTOS ADVERSOS		
EFECTO ADVERSO	PACIENTES	%
ALOPECIA	9	27,27
AFECCIONES GASTROINTESTINALES	7	21,21
CANSANCIO	5	15,15

ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS	4	12,12
DOLOR AURICULAR	3	9,09
ERUPCIONES	3	9,09
ALETERACIONES HEMATOLÓGICAS	3	9,09
DOLOR NEUROPÁTICO	2	6,06
INCONTINENCIA URINARIA	1	3,03
SOMNOLENCIA	1	3,03
HIPOTENSIÓN	1	3,03
ACNÉ	1	3,03
RUBEFACCIÓN	1	3,03

* Uno de los pacientes por alteración de pruebas de función hepática y dos por intolerancia al tratamiento por malestar general, dolor y afecciones gastrointestinales. Los tres iniciaron, tras la retirada, tratamiento con dimetilfumarato.

El 42,43% de los pacientes no ha sufrido ninguna reacción adversa a teriflunomida, mientras que el 18,24% ha tenido 3 o más efectos adversos.

TABLA 2. Resultados de la encuesta tipificada.

ENTREVISTA CON LOS PACIENTES		
ACUDEN	21	63,63%
NO ENTREVISTADOS (causas)	12	36,36%
No continúan tratamiento	4	12,12%
Motivos organizativos	4	12,12%
Pertenecen a otro área sanitaria	3	9,09%
No acude	1	3,03%
RESULTADOS OBTENIDOS EN EL CUESTIONARIO TIPIFICADO		
TRATAMIENTO PROPUESTO POR EL MÉDICO	71,48%	
TRATAMIENTO PROPUESTO POR EL PACIENTE	28,57%	
CAUSA DEL CAMBIO DE TRATAMIENTO		
INTOLERANCIA POR EFECTOS ADVERSOS	51,61%	
RIESGO/BENEFICIO DESFAVORABLE	25,81%	
INTOLERANCIA POR ADMINISTRACIÓN	16,13%	
NO EFECTIVIDAD	9,68%	

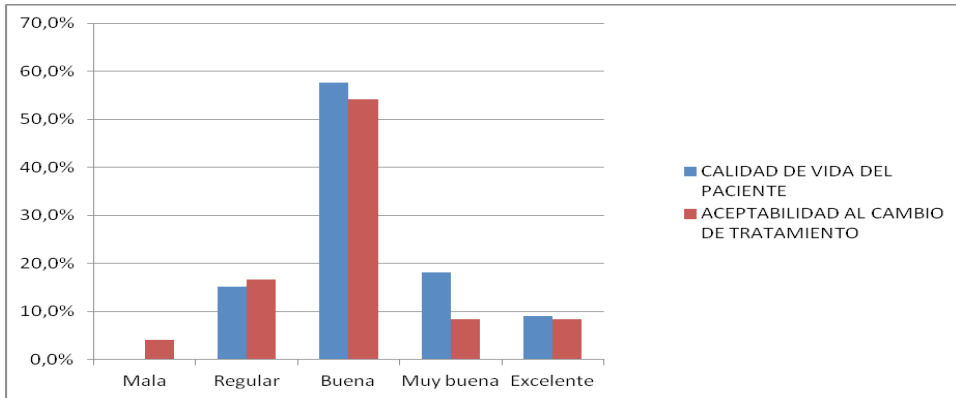


GRÁFICO 1. Resultados de aceptabilidad al tratamiento.

En el gráfico 1 se muestran los resultados de la encuesta en cuanto a la aceptabilidad al tratamiento y la calidad de vida del paciente.

5. DISCUSIÓN

A diferencia de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de referencia TEMSO, TOWER y TENERE en este estudio se incluyen pacientes previamente tratados con otros TME, sin un tiempo desde el diagnóstico definido y sin tener en cuenta el número de recaídas en los últimos dos años.

Los datos de EDSS previa y posterior al inicio del tratamiento y el número de recaídas son resultados que demuestran la efectividad del tratamiento. Se asemejan a los resultados de los ensayos clínicos de referencia. Sin embargo, en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de reciente diagnóstico, mientras que en este estudio se han incluido todos los pacientes que empezaron tratamiento con teriflunomida en 2015, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 2 años, pero con un rango de 0-26 años. La bibliografía propone mayor eficacia de teriflunomida en pacientes de reciente diagnóstico, por lo que este sería un dato a tener en cuenta a la hora de comparar resultados con los ensayos de referencia.

Los datos de seguridad concuerdan a la perfección en tipo y frecuencia con los de los ensayos clínicos: la alopecia, afectaciones gastrointestinales y la elevación de los niveles basales de enzimas hepáticas son los efectos adversos más frecuentes que los pacientes de este estudio han experimentado.

La aceptabilidad al cambio ha sido por lo general buena, los pacientes afirmaron que el cambio al tratamiento vía oral es un gran avance y en comparación

con los tratamientos anteriores este les hace afrontar su enfermedad de una forma mucho más positiva.

La evolución en la calidad de vida de los pacientes es un dato discordante en función del tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento. En etapas tempranas de la enfermedad se han recogido datos de gran satisfacción por parte de los pacientes al nuevo tratamiento, mientras que pacientes que ya han tenido varios tratamientos previos consideran que la única mejora es la vía de administración.

Las limitaciones de este estudio son el pequeño tamaño muestral, el corto periodo de seguimiento y la reciente incorporación de otro TME vía oral a la GFT del HUCA. Además, la mediana de duración de tratamiento es de 8 meses (rango: 5-12), por lo que no se han obtenido los mismos datos de todos los pacientes. Los datos de aceptabilidad al cambio y calidad de vida del paciente han sido recogidos mediante una entrevista personal con el farmacéutico, que enunciaba las preguntas del cuestionario al paciente. Por tanto, puede haber un sesgo tanto por la subjetividad del paciente en sus respuestas, como por la del farmacéutico en la interpretación de dichas respuestas.

6. CONCLUSIONES

- La inclusión teriflunomida en la GFT para el tratamiento de EMRR ha supuesto un gran avance en la terapéutica de la EM en el HUCA, demostrando su efectividad en el grupo de pacientes del estudio.
- Durante el estudio, los efectos adversos que experimentaron los pacientes están recogidos en los ensayos clínicos de referencia y no han sido graves.
- La buena aceptabilidad por parte de los pacientes pronostica una gran adherencia al tratamiento para futuros candidatos para el inicio con teriflunomida.

7. AGRADECIMIENTOS

A toda la UGC de Farmacia del Hospital Universitario Central de Asturias en general.

8. BIBLIOGRAFÍA

Aemps.es [Internet]. España AEMPS 2015 [actualizado 22 Abr 2015; citado 20 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-teriflunomida-aubagio.pdf>

- Asturias.es [Internet]. España CURMP 2015 [actualizado 30 Jul 2015; citado 15 Mar 2016] Disponible en: ftp://ftp.asturias.es/astursalud/CURMP/Dictamen/2015/DIMETILFUMARATO_TERIFLUNOMIDA_DICTAMEN%20CURMP%202015%2011.pdf
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, *et al.* Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology.* 2014; 13(3):247-256.
- Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, *et al.* Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *MultScler.* 2012 Nov; 18(11):1625-1632.
- Vermersch P, Czlankowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, *et al.* Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *MultScler.* 2014 May; 20(6):705-716.

