



## **Fármacos para Esclerosis Múltiple: Interferon beta1a y Teriflunomida**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que se caracteriza por la existencia de inflamación, desmielinización, cicatrización glial y daño neuroaxonal, todo lo cual produce grados variables de lesión neurológica persistente. Las personas afectadas suelen ser adultos jóvenes, es 2 a 3 veces más común en mujeres, y produce frecuentemente episodios de disfunción neurológica que duran días o semanas y se conocen como brotes, que suelen remitir parcial o totalmente sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad.

Se considera que la EM es una enfermedad con 2 aspectos bien definidos: inflamatorio autoinmune que caracteriza los años iniciales, y se manifiesta por brotes y en Resonancia Magnética por lesiones desmielinizantes que afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris, y un aspecto degenerativo relacionado con la producción de daño irreversible en axones y neuronas, que existe desde las primeras etapas pero que cobra relevancia tardíamente como sustrato de la fase progresiva tardía.

En los últimos años se han aprobado diferentes medicamentos para el tratamiento de la EM, en este Boletín presentamos información sobre dos de ellos.

### **Interferón beta 1a**

**Código ATC:** L03AB07

**Mecanismo de acción:** los mecanismos por los cuales el interferón beta 1a ejerce sus efectos en la EM no han sido totalmente definidos, pero probablemente impliquen a sus acciones moduladoras. El interferón beta 1a inhibe la activación de células T in vitro e in vivo en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con EM. Este producto ejerce sus efectos biológicos mediante la unión con receptores específicos en la superficie de las células humanas. Esta unión inicia una compleja cascada de eventos intracelulares que llevan a la expresión de numerosos productos y marcadores génicos inducidos por interferón.

**Indicaciones:** Tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) para disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la acumulación de discapacidad física. En Argentina, se aprobó para esclerosis múltiple recidivante, para demorar la acumulación de discapacidad física, disminuir las exacerbaciones clínicas, síndrome desmielinizante aislado con proceso inflamatorio activo suficientemente severo.

**Administración: Recomendaciones:**

Rotar el sitio de inyección. No inyectar en un área donde la piel esté irritada, roja, magullada, cicatrizada o infectada. Desechar cualquier resto que quede sin usar.

**Intramuscular:** dos horas después de la inyección, examinar el sitio en busca de enrojecimiento, hinchazón o sensibilidad.

**Subcutánea:** administrar a la misma hora del día en los mismos 3 días de la semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes), preferiblemente en la tarde o en la noche; las dosis deben estar separadas por al menos 48 horas.

**Efectos adversos:** dolor de cabeza, fatiga, fiebre, ojos y boca seca, problemas en la visión, escalofríos, moretones e inflamación en el sitio de inyección, depresión, pensamientos suicidas, ansiedad, urticaria, picazón, dificultad para respirar, desvanecimiento, cansancio, convulsiones, náuseas, vómitos, heces pálidas, orina oscura, ictericia, leucopenia, dolor de pecho, taquicardia, sensación de frío, entre otros. Riesgo potencial de teratogenicidad.

**Alertas de farmacovigilancia / revisión de seguridad:** el uso de interferón beta se puede asociar al riesgo de aparición de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico, pudiéndose presentar desde varias semanas hasta incluso años después de iniciarse el tratamiento.

## Teriflunomida

**Código ATC:** L04AA31.

**Mecanismo de acción:** La teriflunomida es un agente modulador inmunitario con propiedades antiinflamatorias que inhibe selectiva y reversiblemente la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa necesaria para la síntesis in novo de pirimidinas. Como consecuencia, la teriflunomida conduce a una reducción en la proliferación de los linfocitos T y B estimulados que necesitan la síntesis in novo de pirimidinas para expandirse, sin causar muerte celular. Todavía no se comprende por completo el mecanismo exacto por el cual la teriflunomida ejerce su efecto terapéutico en la EM.

**Indicaciones aprobadas:** Tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple.

**Administración/ Recomendaciones:** vía oral. Evitar consumir alcohol, puede incrementar el riesgo de daño hepático del medicamento.

**Efectos adversos:** Teratogenicidad, hepatotoxicidad, efectos en la médula ósea/posibilidad de inmunosupresión/ infecciones, neuropatía periférica, dolor de cabeza, hipofosfatemia, náuseas, diarrea, reacciones cutáneas, alopecia, aumento de la presión arterial, infección del tracto urinario, efectos respiratorios y gastrointestinales, pérdida de peso.

### Estudios de eficacia / efectividad que los comparan:

Estudio	Diseño	Grupos	Cantidad pacientes	Resultados
Estudio de Fase II de teriflunomida como terapia adyuvante al Interferón beta (IFNβ-1a) en sujetos con esclerosis múltiple. Fecha: 05/07 a 11/12 (Freedman MS., <i>et al.</i> , 2012) Patrocinador: Sanofi	Aleatorizado, asignación paralela, triple ciego, fase II.	Grupo 1: placebo + IFNβ-1a Grupo 2: teriflunomida 7mg + IFNβ-1a. Grupo 3: teriflunomida 14mg + IFNβ-1a.  Todos durante 24 semanas.	N <sub>1</sub> :41 N <sub>2</sub> :37 N <sub>3</sub> :40  N <sub>T</sub> : 118	*Tasa de Recaída anualizada: grupo1: 26%, grupo2: 28%, grupo 3:10,9%. * Eventos adversos con riesgo potencial de ocurrencia: grupo 1: 85,3%, grupo 2: 89,2% y grupo3: 84,2%.

Estudio	Diseño	Grupos	Cantidad	Resultados
<p><b>Teriflunomida</b> versus <b>IFNβ-1a</b> subcutáneo en pacientes con esclerosis múltiple recurrente: un ensayo aleatorizado y controlado de fase III. (TENERE)  Fecha: 04/09 a 05/15 (Vermersch P., <i>et al.</i>, 2015)  Patrocinador: Sanofi</p>	<p>Multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, evaluador ciego, fase III.</p>	<p>Grupo: período central / período de extensión</p> <p>Grupo 1: <b>teriflunomida 7mgxdía / teriflunomida 14mg</b></p> <p>Grupo 2: <b>teriflunomida 14 mgxdía / teriflunomida 14mg</b></p> <p>Grupo 3: <b>IFNβ-1a 44μg 3xsemana / teriflunomida 14mg.</b></p> <p>Período central: aproximadamente 48 semanas después de la aleatorización del último participante.  Período de extensión: 149 semanas.</p>	<p>N<sub>1</sub>:109  N<sub>2</sub>:111  N<sub>3</sub>:104  N<sub>T</sub>:324</p>	<p>*Tasa de Recaída anualizada: grupo 1: 41%, grupo 2: 26% y grupo3: 22%.</p> <p>*Probabilidad de falla a las 96 semanas: grupo 1: 58,8%, grupo 2: 41,1%, grupo 3: 44,4%.</p>

### Evaluación económica:

Según el estudio “Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis” realizado por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en el año 2013, se considera que el tratamiento con **teriflunomida** (tanto en 7 como en 14 mg), así como el de **Interferón beta 1a**, son dominados por el de Interferón beta-1b, siendo que éste logra más AVACs (años de vida ganados ajustados por calidad) a un costo menor.

### Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica:

Guía	Autores	Año	Recomendación
<p>Guía de Práctica Clínica: Consenso sobre el uso de drogas inmunomoduladoras en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en Argentina.</p>	<p>Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Argentina de Neurología y Comité Médico Asesor, EM Argentina</p>	<p>s.f.</p>	<p>Recomienda los agentes que tengan clara evidencia que pueden modificar curso de la enfermedad. <b>Interferones</b>: mostraron eficacia en reducir número de recaídas, controversias sobre impacto en progresión de la discapacidad.</p>
<p>Guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis.</p>	<p>Association of British Neurologists</p>	<p>2015</p>	<p>Comenzar el tratamiento con un medicamento de Categoría 1 (medicamentos de eficacia moderada) dentro de los cuales se incluyen los <b>interferones</b> y <b>teriflunomida</b>.</p>

Guía	Autores	Año	Recomendación
Consenso para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple	Sociedad Española de Neurología	2016	<p>Los cuatros <b>interferones</b> beta, el acetato de glatirámmer, la <b>teriflunomida</b> y el dimetilfumarato cuentan con la autorización como primera línea de tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.</p> <p>Para esclerosis múltiple secundariamente progresiva con brotes, los únicos medicamentos que han demostrado utilidad en ensayos específicos han sido <b>interferón</b> beta 1 b y beta 1 a subcutáneo.</p>

### **Bibliografía:**

- ANMAT. Disposición N°4746-16.Aprobación de nuevos proyectos de prospectos para AUBAGIO. 2016. Recuperado de: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Abril\\_2016/Dispo\\_4746-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2016/Dispo_4746-16.pdf)
- ANMAT. Disposición N° 2881/16. Inscripción de TERFLIMIDA en el Registro de Especialidades Medicinales. 2016. Recuperado de: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/marzo\\_2016/Dispo\\_2881-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2016/Dispo_2881-16.pdf)
- Bar-O A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;(6):659-74
- Base de datos Drugs. Teriflunomide. <https://www.drugs.com/monograph/teriflunomide.html>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2013. Recuperado de: [https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_Draft\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_Draft_e.pdf)
- Carretero, M. Medicamentos de Vanguardia, Interferón beta 1a. 2000. Barcelona, España. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-interferon-beta-1a-15454?referer=buscador>
- Colegio de Farmacéuticos de Santa Fe 1° Circunscripción. Interferones Beta. Riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico. 2014. Recuperado de <http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/septiembre2014/farmacovigilancia-interferon-beta-10-09-2014.pdf>
- Correale J, Patrucco L y col. Guía de Práctica Clínica: Consenso sobre el uso de drogas inmunomoduladoras en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en Argentina. ( s. f. ) ; grupo de trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurologica de Argentina y Comité médico asesor, Esclerosis Multiple Argentina. Recuperado de: [http://www.sna.org.ar/web/admin/art\\_doc/138/Consenso\\_sobre\\_el\\_uso\\_de\\_drogas\\_inmunomoduladoras\\_en\\_el\\_tratamiento\\_de\\_la\\_Esclerosis\\_Multiple\\_en\\_Arg.pdf](http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/138/Consenso_sobre_el_uso_de_drogas_inmunomoduladoras_en_el_tratamiento_de_la_Esclerosis_Multiple_en_Arg.pdf)
- European Medicine Agency. Aubagio, Teriflunomida. 2018. Recuperado de: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human\\_med\\_001645.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human_med_001645.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- Freedman MS , Wolinsky JS y col. Teriflunomida Multiple Sclerosis Trial Group y el MRI Analysis Center . Ensayo clínico: Estudio de Fase II de Teriflunomida como Terapia adyuvante al Interferón beta en sujetos con esclerosis múltiple. *Neurology*. 2012; 78(23):1877-85.
- García Merino A, Ara Callizo JR y col. Consenso para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple 2016 Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 2017;32:113-9.
- Gobierno de Canadá. Summary Safety Review - AVONEX (interferon beta-1a) - Assessing the Potential Risk of Clots in Small Blood Vessels (thrombotic microangiopathy). 2015.Obtenido de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-avonex-beta-risk-clots-small-blood-vessels-thrombotic-microangiopathy.html>
- Scolding N, Barnes D y col. Association of British Neurologists: Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;15:273-279.
- Vermersch P, Czlonkowska A, y col. TENERE Trial Group. Ensayo clínico: Teriflunomida versus interferón beta-1a subcutáneo en pacientes con esclerosis múltiple recurrente. *Mult Scler* 2014;20(6):705-16