



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Teriflunomida para la esclerosis múltiple (Revisión)

He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L

He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L.
Teriflunomide for multiple sclerosis
(Teriflunomida para la esclerosis múltiple).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD009882.
DOI: [10.1002/14651858.CD009882.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Teriflunomida para la esclerosis múltiple

Dian He¹, Chao Zhang², Xia Zhao³, Yifan Zhang¹, Qingqing Dai¹, Yuan Li¹, Lan Chu¹

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, China. ²Department of Internal Medicine, Jinan No. 6 People's Hospital, Jinan, China. ³Department of Nursing, Jinan No. 6 People's Hospital, Jinan, China

Contacto: Lan Chu, Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. 28, Gui Yi Street, Guiyang, Guizhou Province, 550004, China. chulan8999@yeah.net.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 3, 2016.

Referencia: He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L. Teriflunomide for multiple sclerosis (Teriflunomida para la esclerosis múltiple). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD009882. DOI: [10.1002/14651858.CD009882.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3).

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Ésta es una actualización de la revisión Cochrane "Teriflunomida para la esclerosis múltiple" (publicada por primera vez en *The Cochrane Library* 2012, número 12).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central mediada por el sistema inmunológico. Se caracteriza clínicamente por recurrencias y remisiones, o progresión, o ambas, lo que a menudo provoca discapacidad neurológica grave y a una disminución importante de la calidad de vida. Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) para la EM tienen como objetivo prevenir la aparición de las recurrencias y la progresión de la discapacidad. La teriflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidina autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. y la European Medicines Agency (EMA) como un TME para adultos con EM recurrente-remitente (EMRR).

Objetivos

Evaluar la efectividad absoluta y comparativa y la seguridad de la teriflunomida como monoterapia o tratamiento de combinación versus placebo u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FME) (interferón beta [IFN β], acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, fumarato de dimetil, alemtuzumab) para modificar el curso de la enfermedad en los pacientes con EM.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central (Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Specialised Trials Register) (30 septiembre 2015). Se examinaron las listas de referencias de las revisiones publicadas y los artículos recuperados y se realizaron búsquedas de informes (2004 hasta septiembre 2015) de las sociedades de EM en Europa y América. También se estableció comunicación con investigadores que participaron en los ensayos de teriflunomida y la compañía farmacéutica Sanofi-Aventis.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos clínicos controlados aleatorios de grupos paralelos, con una duración del seguimiento de un año o más, que evaluaron la teriflunomida como monoterapia o como tratamiento de combinación, versus placebo u otros TME autorizados para los pacientes con EM, sin restricciones con respecto a la dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento.

Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar Cochrane. Dos autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Los desacuerdos se discutieron y resolvieron mediante consenso entre los autores de

la revisión. Se estableció contacto con los investigadores principales de los estudios incluidos para obtener datos adicionales o para confirmar datos.

Resultados principales

Cinco estudios que incluyeron a 3231 pacientes evaluaron la eficacia y la seguridad de la teriflunomida 7 mg y 14 mg, sola o con el agregado de IFN β , versus placebo o IFN β -1a en adultos con formas recurrentes de EM y una puntuación inicial en la Expanded Disability Status Scale menor de 5,5.

En general hubo heterogeneidad clínica evidente debido a la diversidad en los diseños de estudio o las intervenciones y heterogeneidad metodológica entre los estudios. Todos los estudios tuvieron alto riesgo de sesgo de detección para la evaluación de las recurrencias y alto riesgo de sesgo debido a conflictos de interés. De ellos, tres estudios tuvieron además alto riesgo de sesgo de desgaste debido a una tasa alta de abandonos y dos estudios tuvieron riesgo incierto de sesgo de desgaste. Los estudios de tratamiento de combinación con IFN β (650 participantes) y el estudio con IFN β -1a como control (324 participantes) también tuvieron alto riesgo de sesgo de realización y falta de poder estadístico debido a la muestra limitada.

Dos estudios evaluaron el efecto beneficioso y la seguridad de la teriflunomida como monoterapia versus placebo durante un año (1169 participantes) o dos años (1088 participantes). No se realizó un metanálisis. Comparada con placebo, la administración de teriflunomida a una dosis de 7 mg/día o 14 mg/día como monoterapia redujo el número de participantes con al menos una recurrencia durante un año (cociente de riesgos [CR] 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,59 a 0,87; valor de $p = 0,001$ con 7 mg/día y CR 0,60; IC del 95%: 0,48 a 0,75; valor de $p < 0,00001$ con 14 mg/día) o dos años (CR 0,85; IC del 95%: 0,74 a 0,98; valor de $p = 0,03$ con 7 mg/día y CR 0,80; IC del 95%: 0,69 a 0,93; valor de $p = 0,004$ con 14 días). Solamente la teriflunomida a una dosis de 14 mg/día redujo el número de participantes con progresión de la discapacidad durante un año (CR 0,55; IC del 95%: 0,36 a 0,84; valor de $p = 0,006$) o dos años (CR 0,74; IC del 95%: 0,56 a 0,96; valor de $p = 0,02$). Cuando se consideró el efecto de los abandonos, los análisis del escenario de caso probable todavía mostraron un efecto beneficioso en la reducción del número de participantes con al menos una recurrencia, pero no el número de participantes con progresión de la discapacidad. Ambas dosis también redujeron la tasa de recurrencia anualizada y el número de lesiones resaltadas con gadolinio potenciadas en T1 a los dos años. La calidad de las pruebas para los resultados de recurrencia al año o a los dos años fue baja, y fue muy baja para la progresión de la discapacidad al año o a los dos años.

En comparación con IFN β -1a, la teriflunomida a una dosis de 14 mg/día tuvo una eficacia similar al IFN β -1a para reducir la proporción de participantes con al menos una recurrencia al año, mientras que la teriflunomida a una dosis de 7 mg/día fue inferior al IFN β -1a (CR 1,52; IC del 95%: 0,87 a 2,67; valor de $p = 0,14$; 215 participantes con 14 mg/día y CR 2,74; IC del 95%: 1,66 a 4,53; Valor de $P < 0,0001$; 213 participantes con 7 mg/día). Sin embargo, la calidad de las pruebas fue muy baja.

En cuanto al perfil de seguridad, los eventos adversos más frecuentes asociados con la teriflunomida fueron diarrea, náuseas, escasez de cabello, elevación de la alanina aminotransferasa, neutropenia y linfopenia. Estos eventos adversos tuvieron efectos relacionados con la dosis y pocas veces provocaron la interrupción del tratamiento.

Conclusiones de los autores

Hubo pruebas de baja calidad para apoyar que la teriflunomida a una dosis de 7 mg/día o 14 mg/día como monoterapia reduce el número de participantes con al menos una recurrencia y la tasa anualizada de recurrencia al año o a los dos años de tratamiento, en comparación con placebo. Solamente la teriflunomida a una dosis de 14 mg/día redujo el número de participantes con progresión de la discapacidad y retardó la progresión de la discapacidad al año o los dos años, pero la calidad de las pruebas fue muy baja. La calidad de los datos disponibles fue demasiado baja para evaluar el efecto beneficioso de teriflunomida como monoterapia versus IFN β -1a o como tratamiento de combinación con IFN β . Los efectos adversos frecuentes fueron diarrea, náuseas, escasez de cabello, elevación de la alanina aminotransferasa, neutropenia y linfopenia. Estos efectos adversos fueron principalmente leves a moderados en cuanto a la gravedad, pero hubo un efecto relacionado con la dosis. Se necesitan estudios nuevos de alta calidad y seguimiento más prolongado para evaluar el efecto beneficioso comparativo de la teriflunomida sobre estos resultados y la seguridad en comparación con otros TME.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

La teriflunomida modifica el curso de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple

Antecedentes

La teriflunomida se utilizó primero en la artritis reumatoide, y se conoce que tiene acciones antiproliferativas (crecimiento inhibitorio celular) y antiinflamatorias (contrarresta la respuesta local a la lesión celular). En 2012, la Food and Drug Administration de los EE.UU. autorizó su uso para estas características en los pacientes con formas recurrentes (con exacerbaciones recurrentes de síntomas neurológicos) de esclerosis múltiple (EM) y en 2013 también lo hizo la European Medicines Agency.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad de dos dosis diferentes de teriflunomida, sola o en combinación con otros fármacos, para modificar el curso de la EM en los pacientes con formas recurrentes, con o sin progresión.

Características de los estudios

Los revisores consideraron la efectividad de la teriflunomida principalmente con respecto al número de participantes con al menos una recurrencia, el número de pacientes con progresión de la discapacidad, la tasa de recurrencia anualizada (número de recurrencias por participante-año) y el tiempo hasta la progresión de la discapacidad. La seguridad se evaluó como el número de participantes con efectos secundarios, el número de participantes con efectos secundarios graves y el número de participantes que se retiraron o abandonaron el estudio debido a los efectos secundarios al año o a los dos años. Entre la literatura pertinente, cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión. Se reclutaron 3231 participantes y se evaluó la efectividad y la seguridad de teriflunomida sola o con otro fármaco llamado interferón- β (IFN β) versus placebo (un fármaco simulado) o IFN β -1a. Las pruebas están actualizadas hasta septiembre 2015.

Resultados clave

Los autores encontraron pruebas de baja calidad de que ambas dosis de teriflunomida redujeron la aparición de recurrencias después de uno o dos años de tratamiento, mientras que hay pruebas muy de baja calidad que mostraron que el fármaco previno la progresión de la discapacidad al año o a los dos años. Las dosis altas, en lugar de las dosis bajas, de teriflunomida tuvieron una eficacia similar al IFN β -1a para reducir la recurrencia al año, pero la calidad de las pruebas fue muy baja. Con respecto a la seguridad, los efectos secundarios informados con mayor frecuencia fueron diarrea (heces frecuentes y suaves), náuseas (deseos de vomitar), escasez de cabello, neutropenia (niveles bajos de los leucocitos llamados neutrófilos, que combaten la infección) y linfopenia (niveles bajos de leucocitos llamados linfocitos, que combaten la infección). En general, estos efectos secundarios son leves a moderados y generalmente no provocan la interrupción del tratamiento, pero dosis mayores son más propensas a causar estos efectos secundarios.

Calidad de la evidencia

La calidad baja / muy baja de los resultados se debe principalmente al cegamiento inadecuado de la evaluación de las recurrencias (los evaluadores estaban al tanto de qué tratamiento había recibido el paciente), la alta tasa de abandonos (pacientes que abandonaron el ensayo), la progresión de la discapacidad confirmada en menos de seis meses, el escaso número de participantes y la diferente duración de los tratamientos dentro de los estudios. La duración de los estudios es un punto clave en una enfermedad para toda la vida con probabilidades de tratamientos crónicos como la EM, lo que también indica la necesidad de estudios con períodos más prolongados de monitorización (seguimiento). Los cinco estudios incluidos en esta revisión fueron patrocinados por compañías farmacéuticas, que se conoce es una posible fuente de conflicto de interés y por lo tanto de sesgo.