



# **Uso de teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente**

**Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**IRETS 2024-021**



# Uso de teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente (IRETS 2024-021)

## Cómo leer este informe

El presente documento consta de tres partes:

- **Informe de Evaluación (IE 2024-025)**, realizado por el Consejo Técnico.
- **Informe de Síntesis de la Evidencia (IR 2024-021)**, realizado por el Departamento de Documentación y Análisis.
- **Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-024)**, realizado por el Departamento de Investigación Clínica y Económica.

## Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos económicos de la teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud. AETSU evalúa tecnologías sanitarias y sus conclusiones no tienen efecto vinculante para el Ministerio de Salud Pública, ni para ninguna otra institución estatal.

## Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente. IRETS 2024-021. Montevideo, Uruguay; 2024.

**Fecha:** noviembre, 2024

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)**

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

### **Gerente Técnico**

Dr. Santiago Torales

### **Consejo Técnico**

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Dr. Javier Pintos

### **Departamento de Documentación y Análisis**

Analistas: Br. Regina Careri, Br. Inés Franchi

Coordinadores: Lic. Florencia Alcoba, Br. Emanuel Medina

### **Departamento de Investigación Clínica y Económica**

Analistas: Br. Belén Latorre, Br. Sebastián Szargala, Lic. María Florencia Barsamian

Coordinador: Lic. Dahiana Rosa

### **Compaginación final**

Dra. Eliana Estela

### **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



## Glosario de abreviaturas

ARR	<i>annualized relapse rate</i> (tasa anualizada de recaídas)
AG	acetato de glatiramer
AM	amplio margen
ASD	análisis de sensibilidad determinístico
ASP	análisis de sensibilidad probabilístico
AVAC	años de vida ajustados por calidad
BMNI	beneficio monetario neto incremental
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
C	control
CAD	dólar canadiense
CDA-AMC	<i>Canadian Drugs Agency - L'Agence des médicaments du Canada</i>
CDR	Common Drug Review
CEA Registry	<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CNY	yuan
CONITEC	<i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS</i>
CRD	National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination
D1	dominio de proceso de aleatorización
D2	dominio de desviaciones de las intervenciones previstas
D3	dominio de datos de resultados faltantes
D4	dominio medición del <i>outcome</i>
D5	dominio de selección del resultado informado
DAP	disposición a pagar
DE	desviación estándar
DMDs	disease-modifying drugs
DMF	dimetil fumarato
EA	eventos adversos
ECA	ensayos clínicos aleatorizados
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> (escala ampliada del estado de discapacidad)
EE	evaluaciones económicas
EE. UU.	Estados Unidos
EM	esclerosis múltiple
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMPP	esclerosis múltiple primaria progresiva
EMRR	esclerosis múltiple remitente recurrente
EMSP	esclerosis múltiple secundaria progresiva
ETS	informes de evaluación de tecnologías sanitarias
EUR	euro
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBP	<i>Great Britain pound</i>



GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	<i>hazard ratio</i>
I	intervención
IC	intervalo de confianza
ICER	Instituto de Revisión Clínica y Económica de los Estados Unidos
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina
IFN $\beta$ -1a	interferón beta-1a
IM	intramuscular
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment database</i>
IQWiG	Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud, Alemania
IT1	transferibilidad objetivo
IT2	transferibilidad subjetivo
ITT	intención de tratar
KFSHRCKing	<i>Faisal Specialist Hospital and Research Centre</i>
MA	metaanálisis
MSP	Ministerio de Salud Pública
NHS	<i>National Health Service</i>
NHS CRD	<i>National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination</i>
NICE	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
PBO	placebo
PBS	plan de beneficios farmacéuticos de Australia
RCEI	razón costo efectividad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RoB 2	<i>Risk-of-bias 2</i>
RR	riesgo relativo
RS	revisión sistemática
SAR	riyal saudí
SC	subcutáneo
SNC	sistema nervioso central
SoF	<i>Summary of Findings</i>
TER	teriflunomida
TME	terapias modificadoras del curso de la enfermedad
USD	dólar estadounidense



# ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	8
PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIÓN .....	11
1. INTRODUCCIÓN .....	12
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA .....	13
3. OBJETIVO .....	13
4. METODOLOGÍA.....	13
5. RESULTADOS .....	16
RESULTADOS DE EFICACIA .....	17
RESULTADOS DE SEGURIDAD .....	19
RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA .....	20
6. COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA EN URUGUAY .....	21
7. EVIDENCIA ECONÓMICA Y DE COBERTURA INTERNACIONAL.....	21
ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA .....	21
COBERTURA INTERNACIONAL .....	22
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	22
REFERENCIAS.....	24
RESUMEN.....	28
2. TECNOLOGÍA SANITARIA .....	31
3. OBJETIVO.....	31
4. METODOLOGÍA.....	32
5. RESULTADOS .....	33
6. EVIDENCIA ACTUAL.....	45
7. REFERENCIAS .....	46
8. ANEXOS.....	48
RESUMEN.....	50
1. MAGNITUD DEL PROBLEMA .....	52
2. TECNOLOGÍA SANITARIA .....	53
3. OBJETIVO.....	53
4. METODOLOGÍA.....	54
5. RESULTADOS .....	57
5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS .....	57
5.1.1 Descripción tabulada cualitativa y cuantitativa de la evidencia .....	58



5.1.2 Descripción narrativa complementaria de la evidencia: resultados de calidad metodológica y transferibilidad.....	61
5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA .....	65
5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA .....	68
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>72</b>



## RESUMEN

### Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización y neurodegeneración. Es de curso crónico y de probable patogenia autoinmune, aunque aún no se conoce su etiología. La esclerosis múltiple remitente recurrente es el tipo más frecuente, representando del 85-90% de los casos al inicio. Se caracteriza por ataques claramente definidos conocidos como recaídas, brotes o exacerbaciones, con recuperación total o incompleta. El tratamiento se basa en tres pilares, dentro de los cuales se encuentran las terapias modificadoras del curso de la enfermedad. Éstas se clasifican según su vía de administración en parenterales (por ejemplo: interferón beta-1<sup>a</sup> y acetato de glatiramer) y enterales (por ejemplo: teriflunamida), pudiendo existir una ventaja en esta última por mayor facilidad en la adherencia.

### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura a nivel nacional e internacional del uso de teriflunomida en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) en comparación con el uso de interferón beta-1a (IFNβ-1a) y acetato de glatiramer.

### Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del Informe Rápido de Síntesis de Evidencia (IR 2024-021) realizado por el Departamento de Documentación y Análisis, y los aspectos económicos considerados se encuentran en el Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-024), ambos forman parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU. Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos. Se analizó la certeza de la evidencia de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)*, se realizó la tabla *Summary of Findings* y en caso de ser necesario la realización de un metaanálisis se utilizó el RevMan Web. Las conclusiones se redactaron según lo recomendado por el documento “Redacción de los resultados con la terminología de GRADE” de Cochrane Iberoamérica.

### Resultados

Se encontró un solo ensayo clínico aleatorizado con evidencia directa comparando eficacia y seguridad de teriflunomida vs. IFNβ-1<sup>a</sup> (ensayo TENERE), y ninguno vs. acetato de glatiramer. Entre las revisiones sistemáticas con metaanálisis que hayan evaluado

algún componente de la pregunta PICO, se seleccionó la más reciente, una publicación de la colaboración Cochrane evaluada como de alta calidad.

En el ensayo TENERE el *outcome* primario, falla del tratamiento (definido como recaída o discontinuación permanente del tratamiento), fue similar entre los dos grupos. La probabilidad de falla del tratamiento a las 48 semanas de seguimiento fue de 37% (IC95%: 27 a 46) para IFN $\beta$ -1a y 33% (IC95%: 25 a 42) para teriflunomida. La tasa anualizada de recaídas también fue similar entre teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a, 0,22 (IC95%: 0,11 a 0,42) y 0,26 (IC95%: 0,15 a 0,44), respectivamente (RR= 1,20; IC95%: 0,62 a 2,30). Estos resultados fueron considerados de alto nivel de certidumbre según la clasificación GRADE.

La revisión sistemática con metaanálisis en red comparó, de forma indirecta, teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a y vs. acetato de glatiramer. En cuanto a los *outcomes* de tasa de recaída a los 12 y a los 24 meses, la eficacia de la teriflunomida (RR= 0,87; IC95%: 0,71 a 1,06) fue muy similar a la de IFN $\beta$ -1a (RR= 0,97; IC95%: 0,83 a 1,14), respectivamente. Con respecto al *outcome* de empeoramiento de la discapacidad a los 24 meses, la teriflunomida también fue comparable al IFN $\beta$ -1a (RR= 0,83; IC95%: 0,60 a 1,14). La comparación entre teriflunomida vs. acetato de glatiramer fue similar para los siguientes *outcomes*: tasa de recaídas a los 12 meses (RR= 1,02; IC95%: 0,81 a 1,28), tasa de recaídas a los 24 meses (RR= 0,98; IC95%: 0,83 a 1,17), y para empeoramiento de la discapacidad a los 24 meses (RR= 1,03; IC95%: 0,77 a 1,38). El grado de certeza fue calificado como moderado para el *outcome* tasa de recaídas a los 12 meses para las dos comparaciones, y como bajo para los *outcomes* tasa de recaídas y empeoramiento de la discapacidad a los 24 meses.

Los resultados de seguridad también sugieren que la teriflunomida es muy similar a los otros fármacos. En cuanto a los eventos adversos graves, no se encontraron diferencias entre IFN $\beta$ -1a (RR= 0,96; IC95%: 0,59 a 1,54) y acetato de glatiramer (RR= 1,24; IC95%: 0,77 a 1,98). Con respecto al abandono del tratamiento, tampoco se encontraron diferencias entre IFN $\beta$ -1a (RR= 1,24; IC95%: 0,70 a 2,17) y acetato de glatiramer (RR= 1,23; IC95%: 0,69 a 2,2). Los resultados de calidad de vida también fueron similares, teriflunomida probablemente está asociado a una mayor satisfacción respecto al IFN $\beta$ -1a; no existe evidencia comparando con acetato de glatiramer.

La revisión de estudios económicos muestra que, en comparación con IFN $\beta$ -1a y con acetato de glatiramer, la terapia con teriflunomida suele presentar mejor costo-efectividad, aunque estos resultados dependen mayormente de los costos locales de las diferentes terapias. Sin embargo, agencias internacionales recomendaron una negociación de precios para reducir el impacto presupuestario de la incorporación de teriflunomida al sistema de salud.



### Discusión y conclusiones

En suma, el tratamiento de pacientes con teriflunomida presenta una eficacia comparable a la de otras terapias de primera línea, tal como IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer, para reducir el riesgo de recaídas y enlentecer la progresión de la discapacidad. La frecuencia de eventos adversos es similar, aunque los eventos adversos específicos asociados a la teriflunomida son diferentes a los de otras terapias. Dada la administración oral de teriflunomida, las preferencias de los pacientes pueden tener un efecto importante en la adherencia al tratamiento. La costo-efectividad de teriflunomida, comparada con IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer, siendo el principal determinante el precio de los fármacos.

## PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIÓN

- La teriflunomida presenta una **eficacia** similar al IFN $\beta$ -1a para reducir el *outcome* crítico tasa anualizada de recaídas. Con respecto a la **seguridad**, la ocurrencia de eventos adversos es similar con respecto al IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer (alto nivel de certeza).
- Resultados de metaanálisis en red revelan que la eficacia de teriflunomida probablemente es similar a la de IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer para los *outcomes* críticos reducción de la tasa anualizada de recaídas y prevención de la progresión de la discapacidad (moderado nivel de certeza). De similar manera, su perfil de seguridad probablemente es comparable a la de IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer (moderado nivel de certeza).
- Evidencia de moderada calidad muestra que para el *outcome* crítico **calidad de vida**, la teriflunomida probablemente es superior al IFN $\beta$ -1a. No existe evidencia directa ni indirecta evaluando calidad de vida de teriflunomida vs. acetato de glatiramer.
- Una ventaja comparativa de la teriflunomida frente a otras terapias de primera línea es que se administra por vía oral. Comentarios de grupos de pacientes revelan que los fármacos administrados por vía oral son preferidos a los administrados por vía subcutánea. La percepción y consideración de las preferencias de los pacientes puede tener un efecto importante en la adherencia al tratamiento. Estudios observacionales sugieren que la adherencia al tratamiento en pacientes con EMRR podría ser superior en aquellos tratados con preparados orales que en los tratados con inyectables (bajo nivel de certeza).
- La revisión de **estudios económicos** muestra que, en comparación con IFN $\beta$ -1a y con acetato de glatiramer, la terapia con teriflunomida suele presentar mejor costo-efectividad. Estos resultados dependen mayormente de los costos locales de las diferentes terapias.
- En general, a nivel internacional, el costo anual del tratamiento con teriflunomida es superior al del acetato de glatiramer y se sitúa dentro del rango del costo de IFN $\beta$ -1a. De todas maneras, agencias internacionales recomendaron una negociación de precios para reducir el impacto presupuestario de la incorporación de teriflunomida.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad neurológica que afecta a la sustancia blanca y gris del Sistema Nervioso Central (SNC). Se caracteriza por ser crónica, progresiva, inflamatoria, desmielinizante, neurodegenerativa, con pérdida neuro-axonal y atrofia progresiva del cerebro, médula espinal y nervios ópticos. Las causas de la EM continúan sin estar claras, aunque la evidencia sugiere que se trata de un trastorno autoinmune del SNC resultante de un estímulo ambiental en individuos genéticamente susceptibles (1). Actualmente se considera que la EM es un trastorno único con variantes clínicas, pero existe cierta evidencia de que pueda consistir en varios trastornos relacionados con características inmunológicas, patológicas y genéticas distintas (2). La EM se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino y es la patología que origina mayor discapacidad en el adulto joven (1).

La prevalencia a nivel mundial ha sido estimada en 44 casos cada 100.000 habitantes en 2020. La prevalencia varía de manera muy marcada en función de la latitud, con valores más elevados en América del Norte y norte de Europa (140 y 108 por 100.000, respectivamente) y más baja en África subsahariana y este de Asia (2,1 y 2,2 por 100.000, respectivamente) (3). En América del Sur, se ha estimado para el Gran Buenos Aires una prevalencia de 38 casos por 100.000, siendo considerado un país de riesgo medio para EM, al igual que Uruguay (4). En Uruguay, se estima una incidencia anual de aproximadamente 2 a 3 casos cada 100.000 habitantes (5).

La esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) es el tipo más común de EM al inicio de la enfermedad, especialmente en personas jóvenes, representando del 85-90% de los casos al inicio (6). Se caracteriza clínicamente por ataques claramente definidos conocidos como recaídas, brotes o exacerbaciones, con recuperación total o incompleta, pudiendo existir una progresión mínima de la enfermedad entre las recaídas.

Al momento actual no se cuenta con un tratamiento que logre la curación de la EM. El manejo de la enfermedad tiene como objetivo la reducción del riesgo de recaídas y el retraso de la progresión, basándose en tres pilares:

- Tratamiento del empuje: corticoides, plasmaféresis.
- Terapias modificadoras del curso de la enfermedad (TME): interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida, natalizumab, mitoxantrona, azatioprina, anticuerpos monoclonales (incluidos ocrelizumab) y otros inmunosupresores.
- Tratamiento sintomático y rehabilitador.

Con respecto a las TME, las mismas se clasifican según su vía de administración en:

- Las formas inyectables de tratamiento más antiguas (intramusculares y subcutáneas) incluyen interferón beta-1b humano recombinante, interferón beta-1a humano recombinante y acetato de glatiramer.

- Las terapias orales incluyen a la teriflunomida y al fingolimod.
- Los anticuerpos monoclonales incluyen natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, ublituximab y alemtuzumab (7).

Según la normativa del Fondo Nacional de Recursos (FNR) vigente, el interferón beta-1a y el acetato de glatiramer constituyen la primera línea de tratamiento. Fingolimod, ocrelizumab y ofatumumab se recomiendan como tratamientos de segunda y tercera línea. Sin embargo, cualquiera de estos tres últimos fármacos podría ser utilizado en primera línea en pacientes con EMRR con evolución altamente activa, definida según los criterios incluidos de la normativa (8). La teriflunomida, actualmente no contemplada por la normativa mencionada, podría ser una alternativa a esos preparados al ser administrado por vía oral.

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida, un fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide (9). El mecanismo de acción de la teriflunomida no se comprende completamente. Actúa principalmente como inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial implicada en la síntesis *de novo* de pirimidinas, y como consecuencia de esta inhibición limita la expansión de las células T y B estimuladas y disminuye la migración de linfocitos al SNC (10). Además, se cree que la teriflunomida tiene otros efectos inmunológicos independientes de la inhibición de la síntesis de pirimidinas, como la inhibición de las proteínas tirosina quinasas y de la ciclooxigenasa-2.

La biodisponibilidad oral es cercana al 100%, y el tiempo hasta la concentración en estado estacionario es de aproximadamente tres meses. La teriflunomida tiene su excreción a nivel hepático, con una vida media de eliminación de 18 a 19 días después de dosis orales repetidas. La eliminación total del plasma es lenta y puede tardar hasta dos años (9,11). La teriflunomida está disponible como comprimido recubierto con película de 14 mg administrado por vía oral una vez al día (11).

## 3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura a nivel nacional e internacional del uso de teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

## 4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica sobre eficacia y seguridad para el presente informe está detallada en el documento adjunto IR 2024-021. Brevemente, se buscaron revisiones

sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la pregunta PICO. Los aspectos económicos considerados se encuentran detallados en el documento adjunto IREE 2024-024, donde se resume la búsqueda sistemática y evaluación de los estudios económicos relevantes para este informe. Ambos documentos forman parte del proceso de revisión de evidencia de AETSU.

Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos.

Se analizó la calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces de eficacia y seguridad siguiendo la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE), que clasifica a la calidad en cuatro niveles (12):

- 1) **Alta certeza:** Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
- 2) **Moderada certeza:** El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- 3) **Baja certeza:** El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
- 4) **Muy baja certeza:** Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

### Pregunta PICO

La pregunta PICO planteada para este informe fue en parte extraída del IR 2024-021 a la cual se le hicieron algunas modificaciones que son propios del presente informe:

**P** – Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

**I** – teriflunomida

**C** – interferón beta-1a o acetato de glatiramer

**O** – *outcomes* (variables de resultado):

- Eficacia:
  - Críticos: tasa de recaída o recurrencia, progresión de la enfermedad o discapacidad, tiempo hasta la falla del tratamiento.
- Seguridad: eventos adversos.
- Calidad de vida.

### Cobertura en el país

Para conocer si el medicamento se encuentra registrado en país para esta indicación se solicitó información a la Dirección General de la Salud (DIGESA), Ministerio de Salud Pública (MSP). Para conocer si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy) en el



sector “consulta de medicamentos”: en el buscador se introdujo el principio activo “teriflunomida”.

En los casos en que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó en la página web [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) si dicha cobertura se encuentra financiada por el FNR.

#### **Consulta en otras Agencias de ETS y políticas de cobertura**

Se realizó una búsqueda de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) efectuadas por otras Agencias, y se revisó la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Latinoamérica y sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

## 5. RESULTADOS

Se encontró un solo ensayo clínico aleatorizado (ECA) con evidencia directa comparando eficacia y seguridad de teriflunomida vs. interferón beta-1a (IFN $\beta$ -1a), y ninguno comparando teriflunomida vs. acetato de glatiramer (13).

Entre las revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) que hayan evaluado algún componente de la pregunta PICO, se seleccionó la más reciente, una publicación de la colaboración Cochrane evaluada como de alta calidad (10).

El estudio TENERE (13), es un ensayo multicéntrico aleatorizado que comparó la eficacia y seguridad de dos dosis orales de teriflunomida (7 mg y 14 mg) con IFN $\beta$ -1a administrado por vía subcutánea. Incluyó un total de 324 pacientes de 18 años o más que cumplieran con los criterios de McDonald para esclerosis múltiple, tuvieran un curso clínico recurrente con o sin progresión y una puntuación  $\leq 5,5$  en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS). Fue un estudio doble ciego para los dos grupos tratados con teriflunomida, pero abierto para el brazo IFN $\beta$ -1a. La evaluación de las puntuaciones en el EDSS se efectúa por un neurólogo distinto al neurólogo tratante para reducir sesgos de evaluación de desenlace y sesgos asociados efectos indeseables de los tratamientos. La duración del tratamiento fue variable, y el estudio finalizó cuando el último paciente reclutado tuvo un seguimiento de 48 semanas. El desenlace de eficacia primario fue falla del tratamiento, un desenlace compuesto por la primera aparición de recaída confirmada o la interrupción permanente del tratamiento por cualquier causa; la recaída fue definida como la aparición de un nuevo signo/síntoma clínico o el empeoramiento clínico de un signo/síntoma previo (previamente estable durante al menos 30 días) que persistiera durante al menos 24 horas sin fiebre. Los desenlaces secundarios incluyeron la tasa anual de recaídas, del inglés *annualized relapse rate* (ARR). Los parámetros de eficacia se analizaron según la intención del tratar. La seguridad se evaluó con la ocurrencia de eventos adversos (EA). La calidad de vida se analizó con herramientas que evaluaron fatiga y satisfacción con el medicamento.

La RS con MA en red de Gonzalez-Lorenzo et al. 2024 (10) comparó la eficacia y seguridad de varios inmunomoduladores e inmunosupresores para el tratamiento de personas con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). Entre los tratamientos incluidos en el MA se evaluaron la teriflunomida, IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer. Incluyó 2 ECAs comparando teriflunomida vs. placebo (2253 participantes), 2 ECAS comparando IFN $\beta$ -1a vs. placebo (1457 participantes) y 4 ECAs comparando acetato de glatiramer vs. placebo (2419 participantes).

Los *outcomes* primarios de eficacia evaluados fueron riesgo de recaída a los 12, 24 y 36 meses de seguimiento, y proporción de participantes que experimentaron empeoramiento de la discapacidad a los 24 o 36 meses después de la aleatorización. La recaída fue definida como síntomas de disfunción neurológica recién desarrollados o

empeorados por al menos 24 horas en ausencia de fiebre u otras enfermedades agudas y que están separados en el tiempo de cualquier episodio anterior por más de 30 días. El empeoramiento de la discapacidad fue definido como un aumento de al menos 1 punto en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) o un aumento de 0,5 puntos si la EDSS basal era mayor o igual a 5,5, confirmado durante dos exámenes neurológicos separados por al menos un intervalo de seis meses sin ataques. Los desenlaces primarios de seguridad evaluados fueron la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos (EA), así como la ocurrencia de EA severos. Para el presente informe se analizó críticamente el MA en red mediante la herramienta AMSTAR-2, la cual evidenció que su calidad es moderada, pero ningún defecto crítico.

## Resultados de eficacia

El estudio TENERE, que comparó IFN $\beta$ -1a vs. teriflunomida, fue relativamente pequeño y tuvo un corto seguimiento. En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para IFN $\beta$ -1a y teriflunomida 14 mg dado que esta es la dosis recomendada por las guías actuales (14,15). El *outcome* primario, falla del tratamiento (definido como recaída o discontinuación permanente del tratamiento), fue similar entre los dos grupos: 42,3% (44 de 104 pacientes) para el brazo IFN $\beta$ -1a y 37,8% (42 de 111) para el brazo teriflunomida 14 mg al final del seguimiento (96 semanas). La probabilidad de falla del tratamiento a las 48 semanas de seguimiento, estimada con el método de Kaplan-Meier, fue de 37% (IC95%: 27 a 46) para IFN $\beta$ -1a y 33% (IC95%: 25 a 42) para teriflunomida. La tasa anualizada de recaídas también fue similar entre los dos brazos, 0,22 (IC95%: 0,11 a 0,42) y 0,26 (IC95%: 0,15 a 0,44), respectivamente, para un riesgo relativo de 1,20 (IC95%: 0,62 a 2,30) comparando teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a. Estos resultados fueron considerados de alto nivel de certidumbre según la clasificación GRADE.

**Tabla 1.** Eficacia de teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a (estudio TENERE)

Desenlace	Teriflunomida 14 mg (n= 110)	IFN $\beta$ -1a (n= 104)	Riesgo relativo (IC95%)	Certeza
Falla del tratamiento a las 48 semanas	33% (25 a 42)	37% (27 a 46)		⊕⊕⊕⊕ Alta
Tasa anualizada de recaídas (ARR)	0,22 (0,11 a 0,42)	0,26 (0,15 a 0,44)	1,20 (0,62 a 2,30)	⊕⊕⊕⊕ Alta

La revisión sistemática con MA en red de Gonzalez-Lorenzo et al. (10) comparó, de forma indirecta, teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a y vs. acetato de glatiramer. En Tabla 2 se presentan los resultados de eficacia para estas comparaciones. Para los desenlaces de tasa de recaída a los 12 y a los 24 meses, la eficacia de la teriflunomida fue muy similar a la de IFN $\beta$ -1a, RR=0,87 (IC95%: 0,71 a 1,06) y RR=0,97 (IC95%: 0,83 a 1,14), respectivamente. Para el desenlace de empeoramiento de la discapacidad a los 24 meses, evaluado con la



escala EDSS, la eficacia de la teriflunomida también fue comparable a la del IFN $\beta$ -1a, RR= 0,83 (IC95%: 0,60 a 1,14). La comparación entre teriflunomida y acetato de glatiramer también produjo resultados que muestran que la eficacia de estos dos tratamientos es muy similar para los tres desenlaces analizados. Para tasa de recaídas a los 12 y 24 meses, y para empeoramiento de la discapacidad a los 24 meses, el RR fue 1,02 (IC95%: 0,81 a 1,28), 0,98 (IC95%: 0,83 a 1,17) y 1,03 (IC95%: 0,77 a 1,38), respectivamente. El grado de certeza fue calificado como moderado para el desenlace tasa de recaídas a los 12 meses para las dos comparaciones, y como bajo para los desenlaces tasa de recaídas y empeoramiento de la discapacidad a los 24 meses.

**Tabla 2.** Eficacia de teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer

Desenlace	TER vs. IFN $\beta$ -1a	Certeza	Desenlace	TER vs. AG	Certeza
	RR (IC95%)			RR (IC95%)	
Recaída a 12 meses	0,87 (0,71 a 1,06)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Recaída a 12 meses	1,02 (0,81 a 1,28)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Recaída a 24 meses	0,97 (0,83 a 1,14)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	Recaída a 24 meses	0,98 (0,83 a 1,17)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
EDSS a los 24 meses	0,83 (0,60 a 1,14)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	EDSS a los 24 meses	1,03 (0,77 a 1,38)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
Abandono por EA	1,24 (0,70 a 2,17)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Abandono por EA	1,23 (0,69 a 2,2)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
EA graves	0,96 (0,59 a 1,54)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	EA graves	1,24 (0,77 a 1,98)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). IC, Intervalo de confianza; RR, riesgo relativo; EA, eventos adversos; EDSS, Expanded Disability Status Scale (escala ampliada del estado de discapacidad); TER, teriflunomida; IFN $\beta$ -1a, interferón beta 1a; AG, acetato de glatiramer.

Certezas definidas a partir de intervención vs. placebo presentada en Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7), donde la certeza final refiere a la certeza más baja presentada en comparación con placebo.

a. Riesgo de sesgo.

No fue posible realizar un metaanálisis en red comparando teriflunamida vs. IFN $\beta$ -1a o vs. acetato de glatiramer para el desenlace tasa anualizada de recaídas (ARR) debido a que los diferentes ECAs estimaron la ARR en diferentes tiempos de seguimiento. El metaanálisis de Gonzalez-Lorenzo et al. (10) sí estimó la eficacia de estos tres fármacos vs. placebo. Los tres tratamientos fueron más eficaces que el placebo para reducir la ARR, reducción de 0,18 (IC95%: 0,11 a 0,24) para teriflunamida, 0,08 (IC95%: 0,01 a 0,15) para IFN $\beta$ -1a y 0,11 (IC95%: 0,01 a 0,21) para acetato de glatiramer, si bien entre los tres fármacos no hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

**Tabla 3.** Eficacia de teriflunomida, IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer vs. placebo para desenlace tasa anualizada de recaídas (**ARR**)

Intervención vs. control	Nº de participantes y (Nº. ECAs)	Diferencia media estandarizada (IC95%)	Certeza
<b>TER 14 mg vs. PBO</b>	N=1479 (2 ECAs)	-0,18 (-0,24 a -0,11)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>IFN<math>\beta</math>-1a vs. PBO</b>	N=897 (1 ECA)	-0,08 (-0,15 a -0,01)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
<b>AG vs. PBO</b>	N=713 (1 ECA)	-0,11 (-0,21 a -0,01)	⊕⊕⊕⊕ Alta <sup>a</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).  
**IC:** Intervalo de confianza; **ECA,** ensayos clínicos aleatorizados; **TER,** teriflunomida; **IFN $\beta$ -1a,** interferón beta 1a; **AG,** acetato de glatiramer; **PBO,** placebo.

- a. No fue posible evaluar la inconsistencia debido a contar con un único estudio por *outcome*.  
b. Riesgo de sesgo con algunas consideraciones.

## Resultados de seguridad

Los resultados de seguridad del estudio TENERE (13) mostraron que también en este dominio la teriflunomida se comportó de manera similar al IFN $\beta$ -1a (Tabla 4). La proporción de pacientes en la que se reportaron eventos adversos (EA) graves fue de 5,5% (6 de 110) en el brazo teriflunomida 14 mg y 6,9% (7 de 101) en el brazo IFN $\beta$ -1a. Un total de 12 (10,9%) y 22 pacientes (21,8%), respectivamente, abandonaron el tratamiento como consecuencia de la aparición de eventos adversos.

**Tabla 4.** Seguridad de teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a (estudio TENERE)

Desenlace	Teriflunomida 14 mg (n= 110)	IFN $\beta$ -1a (n= 104)	Riesgo relativo (IC95%)	Certeza
<b>EA graves</b>	6 (5,5%)	7 (6,9%)	0,81 (0,28 a 2,33)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>EA que condujeron al abandono del TTO</b>	12 (10,9%)	22 (21,8%)	0,53 (0,2 7a 1,01)	⊕⊕⊕⊕ Alta

El metaanálisis de red de Gonzalez-Lorenzo et al. (10) también obtuvo resultados que sugieren que el perfil de seguridad de teriflunomida es muy similar al de los otros fármacos (Tabla 5). El RR de EA graves, comparado con IFN $\beta$ -1a, fue 0,96 (IC95%: 0,59 a 1,54), y comparado con acetato de glatiramer fue 1,24 (IC95%: 0,77 a 1,98). El RR de abandono del tratamiento fue 1,24 (IC95%: 0,70 a 2,17) y 1,23 (IC95%: 0,69 a 2,2), respectivamente.

**Tabla 5.** Seguridad de teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer

Desenlace	TER vs. IFN $\beta$ -1a	Certeza	Desenlace	TER vs. AG	Certeza
	RR (IC95%)			RR (IC95%)	
<b>Abandono por EA</b>	1,24 (0,70 a 2,17)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	<b>Abandono por EA</b>	1,23 (0,69 a 2,2)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>EA graves</b>	0,96 (0,59 a 1,54)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	<b>EA graves</b>	1,24 (0,77 a 1,98)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
IC, Intervalo de confianza; RR, riesgo relativo; EA, eventos adversos; TER, teriflunomida; IFN $\beta$ -1a, interferón beta 1a; AG, acetato de glatiramer.					
a. Riesgo de sesgo.					

## Resultados de calidad de vida

La principal evidencia comparando calidad de vida con teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a proviene del ensayo TENERE (13). La calidad de vida se evaluó utilizando la Escala de Impacto de la Fatiga (FIS por su sigla en inglés), donde las puntuaciones más altas indican un empeoramiento en la sensación de fatiga, y la satisfacción con el tratamiento se evaluó con el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento de la Medicación (TSQM, por su sigla en inglés, versión 1.4), que incluye dominios para efectividad, efectos secundarios, conveniencia y satisfacción Global, y donde las puntuaciones más altas indican una mayor satisfacción.

El cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en la puntuación total de la herramienta FIS indicó un mayor impacto adverso en la fatiga con IFN $\beta$ -1a en comparación con teriflunomida 14 mg, aunque las diferencias no fueron significativas (Tabla 6). Para la herramienta TSQM, las puntuaciones medias en la semana 48 en los dominios de satisfacción global, efectos secundarios y conveniencia mejoraron significativamente con ambas dosis de teriflunomida en comparación con IFN $\beta$ -1a. Las puntuaciones en el dominio de efectividad no difirieron significativamente entre teriflunomida 14 mg e IFN $\beta$ -1a. Las mejoras en la satisfacción global con teriflunomida se encontraron en los dominios de efectos secundarios y conveniencia, principalmente este último. La certeza de la evidencia para todos los desenlaces evaluados fue calificada de moderada dada la existencia de sesgo potencial por falta de enmascaramiento de los pacientes. No existe evidencia directa ni indirecta comparando calidad de vida con teriflunomida vs. acetato de glatiramer.

Tabla 6. Calidad de vida con teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a (estudio TENERE)

Desenlace	Teriflunomida 14 mg (n= 110) Media (DE)	IFN $\beta$ -1a (n= 104) Media (DE)	Valor-p	Certeza
Cambio en FIS	4,10 (3,03)	9,10 (3,21)	0,18	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
TSQM-efectividad	63,13 (2,75)	59,30 (2,97)	0,28	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
TSQM-efectos secundarios	93,15 (2,34)	71,38 (2,50)	<0,0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
TSQM-conveniencia	89,85 (2,75)	61,90 (2,97)	<0,0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
TSQM-satisfacción global	68,82 (2,78)	60,98 (2,94)	0,02	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>

a. Riesgo de sesgo con algunas consideraciones.

b. No fue posible evaluar la inconsistencia debido a contar con un único estudio por *outcome*.

## 6. COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA EN URUGUAY

Se realizó una consulta al Departamento de Medicamentos que indicó que la teriflunomida está registrada ante el MSP. Las Indicaciones autorizadas son: "Tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y mayores con esclerosis múltiple remitente recurrente". Se comercializa como comprimidos recubiertos de 14 mg con el nombre comercial de Tutuer®. Realizada la consulta en la página web del Ministerio de Salud Pública "Consulta de Medicamentos", se indica que la teriflunomida no está incluida en el FTM.

## 7. EVIDENCIA ECONÓMICA Y DE COBERTURA INTERNACIONAL

El documento adjunto IREE 2024-024 presenta los estudios con evaluaciones económicas sobre el uso de la teriflunomida en pacientes con EMRR.

### Estudios de evaluación económica

A partir de la búsqueda realizada se seleccionaron cinco estudios que referían a la pregunta PICO. Se analizó la calidad metodológica y transferibilidad de los estudios. Los

cinco de ellos resultaron de alta calidad, pero ninguno superó alguno de los factores críticos y todos fueron calificados como no transferibles.

De los cinco estudios, los realizados en China, Finlandia y EE. UU. concluyeron que el tratamiento con teriflunomida presentó una mejor costo-utilidad que IFN $\beta$ -1a y/o acetato de glatiramer por amplio margen (16,17,18). Por otro lado, uno realizado en Arabia Saudita concluyó que el IFN $\beta$ -1a presentaba una costo-utilidad superior a la teriflunomida (19), y otro realizado en Francia concluyó que la teriflunomida era dominante sobre el acetato de glatiramer, pero su dominancia sobre el IFN $\beta$ -1a depende de la dosis de este último (20).

### Cobertura internacional

La agencia **NICE** (*National Institute of Clinical Excellence*), del Reino Unido, comunicó que la teriflunomida se recomienda como una opción para tratar a adultos con EMRR activa, y si el laboratorio distribuidor proporciona la teriflunomida con el descuento acordado en el esquema de acceso para pacientes (21).

La agencia canadiense **CDA-AMC** (*Canadian Drugs Agency*): informó que, en comparación con IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer, la teriflunomida presentó mejor costo-utilidad (22).

**España** (23), **Francia** (24) y **Australia** (25) también cubren el tratamiento en pacientes adultos con EMRR. Por otro lado, **Alemania** cubre el tratamiento con teriflunomida en pacientes adultos con EMRR así como en pacientes pediátricos a partir de los 10 años (26,27).

En Brasil, la **CONITEC** recomendó incorporó a la teriflunomida al sistema único de salud para el tratamiento de pacientes adultos de 20 a 50 años con EMRR, con una dosis diaria vía oral en comprimidos de 14 mg (15,28).

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia directa existente muestra que la teriflunomida es más eficaz que un placebo para reducir la frecuencia anualizada de recaídas y enlentecer la progresión de la discapacidad en personas con EMRR. Asimismo, evidencia directa muestra que la teriflunomida tiene una eficacia y perfil de seguridad similares a la del IFN $\beta$ -1a.

Los resultados de metaanálisis en red revelan que la eficacia de teriflunomida sería similar a la de la mayoría de otros agentes de primera línea (interferones beta y acetato de glatiramer) para reducir la tasa anualizada de recaídas y prevenir la progresión de la discapacidad. De similar manera, su perfil de seguridad sería comparable a la de interferones y acetato de glatiramer.

Los eventos adversos más comunes asociados con la teriflunomida en los ensayos clínicos incluyeron diarrea, aumento de la enzima hepática ALT y alopecia. Los eventos

adversos graves incluyeron informes de aumento de ALT, neutropenia, fracturas y pruebas de función hepática anormales. Como la teriflunomida tiene propiedades inmunosupresoras, existe la posibilidad de un aumento de infecciones. Sin embargo, esto no se observó en los ensayos controlados con placebo ni en el ensayo TENERE.

Una de las ventajas comparativas de la teriflunomida frente a otras terapias de primera línea su vía de administración (vía oral vs. vía intravenosa). Los comentarios de grupos de pacientes sugieren que los fármacos orales son más preferidos que las parenterales. Citan las dificultades asociadas con la administración parenteral, incluidas reacciones locales en el lugar de la inyección, problemas relacionados con la técnica de administración (por ejemplo, falta de destreza), o la aversión a las agujas como un factor que impide que los pacientes se adhieran a las terapias inyectables para la EMRR. La percepción y consideración de las preferencias de los pacientes puede tener un efecto importante en la adherencia al tratamiento. Estudios observacionales sugieren que la adherencia al tratamiento en pacientes con EMRR es superior en aquellos tratados con preparados orales que en los tratados con inyectables.

La revisión de estudios económicos muestra que, en comparación con IFN $\beta$ -1a y con acetato de glatiramer, la terapia con teriflunomida suele presentar mejor costo-efectividad, aunque estos resultados dependen mayormente de los costos locales de las diferentes terapias. En general, a nivel internacional, el costo anual del tratamiento con teriflunomida es superior al del acetato de glatiramer y se sitúa dentro del rango del de los interferones beta. Tanto la agencia canadiense CDA-AMC como la quebequense INESSS recomendaron una negociación de precios para reducir el impacto presupuestario de la incorporación de teriflunomida.

En suma, el tratamiento de pacientes con teriflunomida presenta una eficacia comparable a la de otras terapias de primera línea, tal como IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer, para reducir el riesgo de recaídas y enlentecer la progresión de la discapacidad. La frecuencia de eventos adversos es comparable, aunque los eventos adversos específicos asociados a la teriflunomida son diferentes a los de otras terapias. Dada su administración oral, las preferencias de los pacientes puede tener un efecto importante en la adherencia al tratamiento. La costo-efectividad de teriflunomida, comparada con IFN $\beta$ -1a y acetato de glatiramer, está determinada mayormente por el costo de los fármacos.

## Referencias

1. Olek MJ, Howard J. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. González-Scarano F, Dahse JF, eds. Uptodate.com. Waltham, MA; 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults>. .
2. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. Am Fam Physician. 2013; 15;87(10):712-4, PMID: 23939450.
3. Walton C, King R, Rechtman L et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020; 26:1816-1821, doi: 10.1177/1352458520970841.
4. Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Correale J, Fiol M et al. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. Mult Scler Relat Disord. 2016; 9:91-4, doi: 10.1016/j.msard.2016.07.007.
5. Rocha V, Gomez F, Castro L, Sorondo N, Ketzoian C, Ontaneda D. Multiple sclerosis incidence in Latin America and the caribbean (Emelac project). Uruguayan preliminary results. Multiple Sclerosis Journal. 2022; 28(2):NP15.
6. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Ann Neurol. 1994; 36 Suppl:S6-11, doi: 10.1002/ana.410360704, PMID: 8017890.
7. Olek MJ, Howard J. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. González-Scarano F, Dahse JF, eds. Uptodate.com. Waltham, MA; 2023. ; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults>.
8. Fondo Nacional de Recursos (2024). Tratamiento de la Esclerosis Múltiple con Interferón Beta, Acetato de Glatiramer, Fingolimod y Ocrelizumab. Normativa de cobertura. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas. .
9. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. Ther Clin Risk Manag. 2013; 9:177-90, doi: 10.2147/TCRM.S30947.
10. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024; 1(1):CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub3.
11. Freedman MS. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. Ther Adv Chronic Dis. 2013; 4(5):192-205. doi: 10.1177/2040622313492810.

12. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available at [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook). .
13. Vermersch P, Czonkowska 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. *Mult Scler*. 2014; 20(6):705-16, doi: 10.1177/1352458513507821.
14. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024; 83:105435, doi: 10.1016/j.msard.2024.105435.
15. Ministério da Saúde - CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. [Online]; 2019. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio\\_pcdt\\_em\\_final.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_pcdt_em_final.pdf/view).
16. Xu Y, Mao N, Chirikov V, Du F, Yeh Y-C, Liu L. Cost-effectiveness of teriflunomide compared to interferon beta-1b for relapsing multiple sclerosis patients in China. *Clin Drug Investig*. 2019; 39(3):331–40, doi: 10.1007/s40261-019-00750-3.
17. Soini E, Joutseno J, Sumelahti M-L. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2017; 39(3):537-557.e10, doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.028.
18. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- $\beta$ 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015; 29(1):71–81. doi: 10.1007/s40263-014-0207-x.
19. Alsaqa'aby MF, Vaidya V, Khreis N, Khairallah TA, Al-Jedai AH. Cost-effectiveness of oral agents in relapsing-remitting multiple sclerosis compared to interferon-based therapy in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2017; 37(6):433–43. doi: 10.5144/0256-4947.20.
20. Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French societal perspective. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0150703, doi: 10.1371/journal.pone.0150703.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Teriflunomide for treating. [Online]; 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669>.



22. Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada. Common Drug Review, Pharmacoeconomic Review Report, Teriflunomide. [Online]; 2014. Disponible en: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0350\\_Aubagio\\_PE\\_Report\\_e.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0350_Aubagio_PE_Report_e.pdf).
23. Ministerio de sanidad España. Acuerdos de la reunion de la comision interministerial de precios de los medicamentos. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/20220707\\_ACUERDOS\\_CIPM\\_225.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/20220707_ACUERDOS_CIPM_225.pdf).
24. Haute Autorité de Santé. AUBAGIO (térfiflunomide) - SEP récurrentes-rémittentes. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3330878/en/aubagio-teriflunomide-sep-recurrentes-remittentes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330878/en/aubagio-teriflunomide-sep-recurrentes-remittentes).
25. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Teriflunomide. [Online]; 2024. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/2898M>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5235/2022-01-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_D-700\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5235/2022-01-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_D-700_EN.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation. [Online]; 2014. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3271/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3271/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_ZD.pdf).
28. Ministério da Saúde- CONITEC. Betainterferonas 1a, Betainterferona 1b e Acetato de glatirâmer no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). [Online]; 2023. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2021/monitoramento\\_medicamentos\\_primeiralinha\\_emrr.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2021/monitoramento_medicamentos_primeiralinha_emrr.pdf/view).
29. CADTH - Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Common Drug Review - Clinical Review Report. Ofatumumab (Kesimpta). April 2021.



# **Teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente**

**Informe Rápido de Síntesis de Evidencia**

**IR 2024-021**

## RESUMEN

### Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización y neurodegeneración. Es de curso crónico y de probable patogenia autoinmune, aunque aún no se conoce su etiología. La esclerosis múltiple remitente recurrente es el tipo más frecuente, representando del 85-90% de los casos al inicio. Se caracteriza por ataques claramente definidos conocidos como recaídas, brotes o exacerbaciones, con recuperación total o incompleta. El tratamiento se basa en 3 pilares, dentro de los cuales se encuentran las terapias modificadoras del curso de la enfermedad. Éstas se clasifican según su vía de administración en parenterales (por ejemplo: interferón beta-1<sup>a</sup> y acetato de glatiramer) y enterales (por ejemplo: teriflunamida), pudiendo existir una ventaja en esta última por mayor facilidad en la adherencia.

### Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible acerca de teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente en comparación con interferón beta 1 a o acetato de glatiramer.

### Metodología

Se realizó la búsqueda según el PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos. Se analizó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados con la herramienta Risk-of-Bias 2 y de los metaanálisis mediante AMSTAR 2. Se metaanalizaron los resultados de los *outcomes* (cuando correspondía) utilizando la herramienta RevMan.

Adicionalmente, se analizó el nivel de certeza de la evidencia de mediante Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation y se realizó la tabla *Summary of Findings* utilizando la herramienta GRADEpro.

### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se detectaron 156 resultados. De estos, se seleccionaron 2 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales correspondían con los cuales correspondían con un ensayo clínico aleatorizado y a una revisión sistemática con metaanálisis en red.

El ensayo clínico aleatorizado presenta un riesgo de sesgo moderado debido a falencias metodológicas en la aleatorización de los participantes, mientras que el metaanálisis en red evidencia una calidad moderada debido a que se considera que puede proporcionar un resumen más preciso de los resultados.



### Evidencia actual

En función a la búsqueda realizada se incluyeron 2 estudios que cumplieron con las características de la pregunta PICO. Se analizaron los resultados en tablas comparativas *Summary of Findings* para su revisión por parte del equipo de Consejo Técnico de AETSU.

Los estudios presentaron una certeza en la evidencia desde muy baja a moderada dependiendo del *outcome* evaluado.



## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad neurológica que afecta a la sustancia blanca y gris del Sistema Nervioso Central (SNC). Se caracteriza por ser crónica, progresiva, inflamatoria, desmielinizante, neurodegenerativa, con pérdida neuro-axonal y atrofia progresiva del cerebro, médula espinal y nervios ópticos. Las causas de la EM continúan sin estar claras, aunque la evidencia sugiere que se trata de un trastorno autoinmune del SNC resultante de un estímulo ambiental en individuos genéticamente susceptibles (1). Actualmente se considera que la EM es un trastorno único con variantes clínicas, pero existe cierta evidencia de que pueda consistir en varios trastornos relacionados con características inmunológicas, patológicas y genéticas distintas (2). La EM se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino y es la patología que origina mayor discapacidad en el adulto joven (1).

La prevalencia a nivel mundial ha sido estimada en 44 casos cada 100.000 habitantes en 2020. La prevalencia varía de manera muy marcada en función de la latitud, con valores más elevados en América del Norte y norte de Europa (140 y 108 por 100.000, respectivamente) y más baja en África subsahariana y este de Asia (2,1 y 2,2 por 100.000, respectivamente) (3). En América del Sur, se ha estimado para el Gran Buenos Aires una prevalencia de 38 casos por 100.000, siendo considerado un país de riesgo medio para EM, al igual que Uruguay (4). En Uruguay, se estima una incidencia anual de aproximadamente 2 a 3 casos cada 100.000 habitantes (5).

La esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) es el tipo más común de EM al inicio de la enfermedad, especialmente en personas jóvenes, representando del 85-90% de los casos al inicio (6). Se caracteriza clínicamente por ataques claramente definidos conocidos como recaídas, brotes o exacerbaciones, con recuperación total o incompleta, pudiendo existir una progresión mínima de la enfermedad entre las recaídas.

Al momento actual no se cuenta con un tratamiento que logre la curación de la EM. El manejo de la enfermedad tiene como objetivo la reducción del riesgo de recaídas y el retraso de la progresión, basándose en tres pilares:

- Tratamiento del empuje: corticoides, plasmaféresis.
- Terapias modificadoras del curso de la enfermedad (TME): interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida, natalizumab, mitoxantrona, azatioprina, anticuerpos monoclonales (incluidos ocrelizumab) y otros inmunosupresores.
- Tratamiento sintomático y rehabilitador.

Con respecto a las TME, las mismas se clasifican según su vía de administración en:

- Las formas inyectables de tratamiento más antiguas (intramusculares y subcutáneas) incluyen interferón beta-1b humano recombinante, interferón beta-1a humano recombinante y acetato de glatiramer.

- Las terapias orales incluyen a la teriflunomida y al fingolimod.
- Los anticuerpos monoclonales incluyen natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, ublituximab y alemtuzumab (7).

Según la normativa del Fondo Nacional de Recursos (FNR) vigente, el interferón beta-1a y el acetato de glatiramer constituyen la primera línea de tratamiento. Fingolimod, ocrelizumab y ofatumumab se recomiendan como tratamientos de segunda y tercera línea. Sin embargo, cualquiera de estos tres últimos fármacos podría ser utilizado en primera línea en pacientes con EMRR con evolución altamente activa, definida según los criterios incluidos de la normativa (8). La teriflunomida, actualmente no contemplada por la normativa mencionada, podría ser una alternativa a esos preparados al ser administrado por vía oral.

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

Teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida, un fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide (9). El mecanismo de acción de la teriflunomida no se comprende completamente. Actúa principalmente como inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial implicada en la síntesis *de novo* de pirimidinas, y como consecuencia de esta inhibición limita la expansión de las células T y B estimuladas y disminuye la migración de linfocitos al SNC (10). Además, se cree que la teriflunomida tiene otros efectos inmunológicos independientes de la inhibición de la síntesis de pirimidinas, como la inhibición de las proteínas tirosina quinasas y de la ciclooxigenasa-2.

La biodisponibilidad oral es cercana al 100%, y el tiempo hasta la concentración en estado estacionario es de aproximadamente tres meses. La teriflunomida tiene su excreción a nivel hepático, con una vida media de eliminación de 18 a 19 días después de dosis orales repetidas. La eliminación total del plasma es lenta y puede tardar hasta dos años (9,11). La teriflunomida está disponible como comprimido recubierto con película de 14 mg administrado por vía oral una vez al día (11).

## 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible acerca de teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente en comparación con interferón beta 1a o acetato de glatiramer.



La pregunta guía de la búsqueda se presenta a continuación:

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Esclerosis múltiple remitente recurrente	Teriflunomida	Interferón beta 1a o acetato de glatiramer	<b>Eficacia:</b> Tasa de recaída o recurrencia Progresión de la enfermedad o discapacidad Tiempo hasta la falla del tratamiento
			<b>Seguridad:</b> Eventos adversos
			Calidad de vida

## 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el procedimiento PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos, se apuntó a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), metaanálisis y revisiones sistemáticas.

La misma fue efectuada por dos analistas en el mes de setiembre de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) con la herramienta Risk-of-bias 2 (RoB 2) (1) y de los metaanálisis mediante AMSTAR-2 (2). Se metaanalizaron los resultados de los *outcomes* (cuando correspondía) utilizando la herramienta RevMan (3).

Adicionalmente, se reportó el nivel de certeza de la evidencia de cada *outcome* mediante Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (4). Se clasifica en 4 niveles:

- 5) **Alta certeza:** Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
- 6) **Moderada certeza:** El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- 7) **Baja certeza:** El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
- 8) **Muy baja certeza:** Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

Se realizó la tabla *Summary of Findings* (SoF) utilizando la herramienta GRADEpro (5).

Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:



**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos

Base de datos	Términos de búsqueda ( <i>query</i> )   Filtros	Resultados
PubMed	<i>teriflunomide AND multiple sclerosis</i> Filtros: ECAs, metaanálisis y revisiones sistemáticas.	76
Cochrane Library	<i>teriflunomide AND multiple sclerosis</i> Filtros: revisiones Cochrane	9
Epistemonikos	<i>teriflunomide AND ((relapsing-remitting multiple sclerosis) OR (relapsing remitting multiple sclerosis))</i>	71

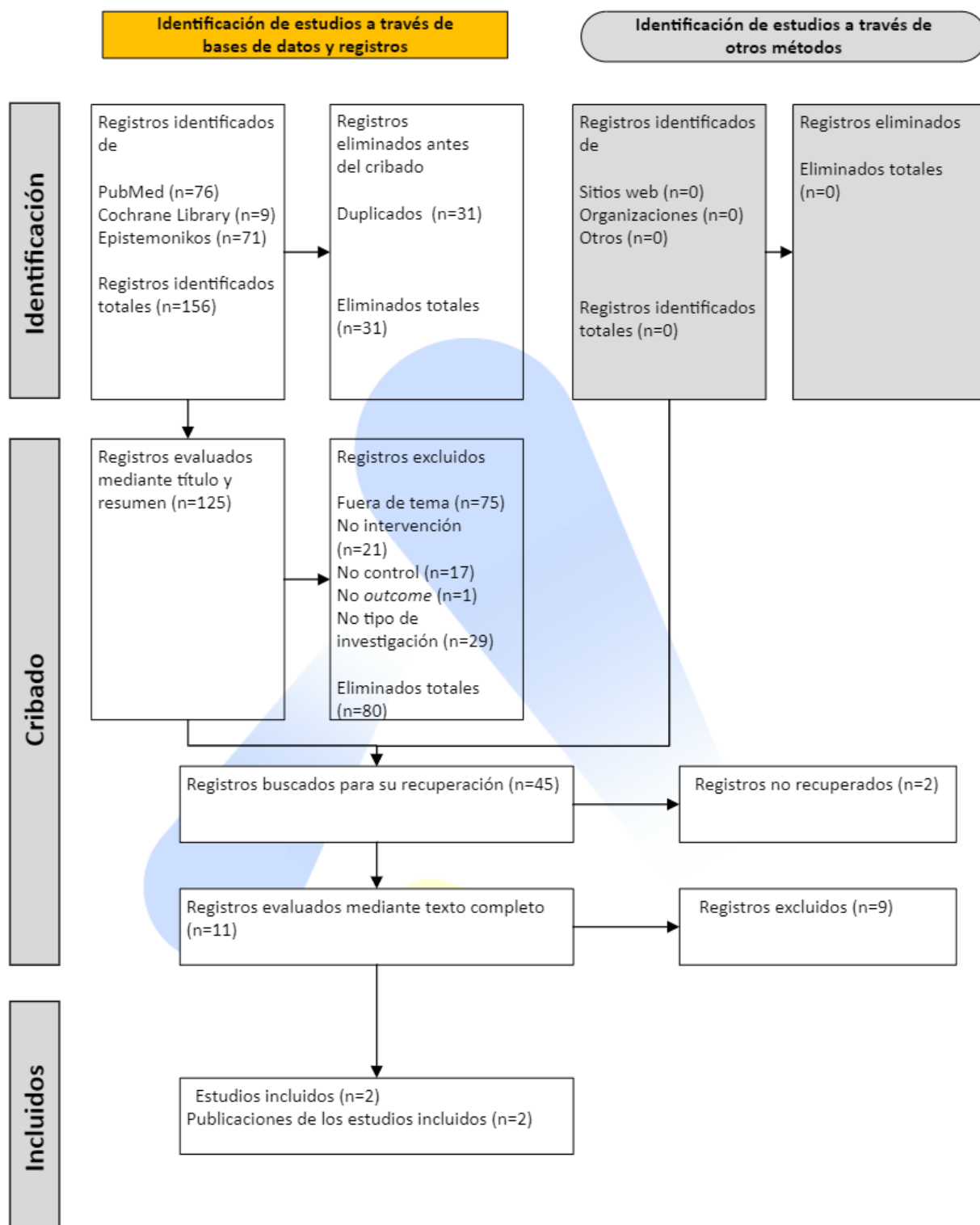
**Abreviaturas:** ECAs, ensayos críticos aleatorizados.

## 5. RESULTADOS

A partir de la búsqueda se obtuvieron 156 resultados, incluyendo ECAs, metaanálisis y revisiones sistemáticas. De éstos, 31 resultados fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 125 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen, incluyéndose 45 publicaciones.

Tras la lectura a texto completo, se incluyeron dos publicaciones para la síntesis de evidencia: una correspondiente a un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la teriflunomida vs. interferón beta 1a, y otra una revisión sistemática con metaanálisis en red que analizó la eficacia y seguridad de diversos inmunomoduladores e inmunosupresores en la EMRR, incluyendo nuestra PICO de interés.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

**Tabla 3.** Resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2.

Estudio		Outcome	D1  D2  D3  D4  D5  Total					
Vermersch, 2014 (6) (estudio TENERE)		Tiempo hasta la falla del tratamiento	!	+	+	+	+	!
		EA graves	!	+	+	+	+	!
		Abandono por EA	!	+	+	+	+	!
		ARR	!	+	+	+	+	!
Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7)	Confavreux, 2014 (8) (estudio TOWER)	Calidad de vida	+	+	!	+	+	!
		ARR	+	+	+	+	+	+
	Vollmer, 2014 (9) (estudio BRAVO)	ARR	+	!	+	+	+	!
	Fox, 2012 (10) (estudio CONFIRM)	ARR	+	+	+	+	+	+
	O'Connor, 2011 (11) (estudio TEMSO)	ARR	+	+	+	+	+	+

**Abreviaturas:** D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del *outcome*; D5, dominio de selección del resultado informado; ARR, *annualised relapse rate* (tasa de recaída anualizada); EA, eventos adversos; EDSS, *Expanded Disability Status Scale* (escala ampliada del estado de discapacidad).




 Bajo riesgo de sesgo; 
  Algunas consideraciones de riesgo de sesgo; 
  Alto riesgo de sesgo.

Tabla 4. Vermersch, 2014 (4) (estudio TENERE)

**Paciente o población:** esclerosis múltiple recurrente remitente

**Intervención:** teriflunomida

**Comparación:** interferón beta 1a

Desenlace Nº de participantes	Efecto relativo (IC95%)	Certeza
	TER 14 mg (n=71) 33%	
Tiempo hasta la falla del tratamiento (tasa estimada de fracaso a las 48 semanas)	TER 7 mg (n=69) 36%	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
	IFNβ-1a (n=65) 37%	
EA graves	TER 14 mg (n=110) 6 (5,5%)	
	TER 7 mg (n=110) 12 (10,9%)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
	IFNβ-1a (n=101) 7 (6,9%)	
EA que condujeron al abandono del tratamiento	TER 14 mg (n=110) 12 (10,9%)	
	TER 7 mg (n=110) 9 (8,2%)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
	IFNβ-1a (n=101) 22 (21,8%)	
ARR	TER 14 mg (n=111) RR: 1,20 (0,62 a 2,30)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
	TER 7 mg (n=109) RR: 1,90 (1,05 a 3,43)	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC, Intervalo de confianza; RR, Riesgo relativo; EA, eventos adversos; TER, teriflunomida; IFNβ-1a, interferón beta 1a.

#### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo con algunas consideraciones.

No fue posible evaluar la inconsistencia debido a contar con un único estudio por outcome.



Tabla 5. Resultados metaanálisis en red Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7)

Paciente o población: esclerosis múltiple recurrente remitente

Intervención: teriflunomida

Comparación: interferón beta 1a o acetato de glatiramer.

Desenlace	RR (IC95%) TER vs. IFNβ-1a	Certeza	Desenlace	RR (IC95%) TER vs. AG	Certeza
Recaída a los 12 meses	0,87 (0,71 a 1,06)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>	Recaída a los 12 meses	1,02 (0,81 a 1,28)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Recaída a los 24 meses	0,97 (0,83 a 1,14)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	Recaída a los 24 meses	0,98 (0,83 a 1,17)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
EDSS a los 24 meses	0,83 (0,60 a 1,14)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	EDSS a los 24 meses	1,03 (0,77 a 1,38)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
Abandono por EA	1,24 (0,70 a 2,17)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Abandono por EA	1,23 (0,69 a 2,2)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
EA graves	0,96 (0,59 a 1,54)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	EA graves	1,24 (0,77 a 1,98)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). IC, Intervalo de confianza; RR, riesgo relativo; EA, eventos adversos; EDSS, Expanded Disability Status Scale (escala ampliada del estado de discapacidad); TER, teriflunomida; IFNβ-1a, interferón beta 1a; AG, acetato de glatiramer.

Explicaciones

Certezas definidas a partir de intervención vs. placebo presentada en Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7), donde la certeza final refiere a la certeza más baja presentada en comparación con placebo.

- b. Riesgo de sesgo.
- c. Debido a imprecisión.



Tabla 6. Calidad de vida Confavreux, 2014 (8) (estudio TOWER)

**Paciente o población:** esclerosis múltiple recurrente remitente

**Intervención:** teriflunomida

**Comparación:** placebo

Desenlace	Diferencia media estandarizada (IC95%)			Certeza
	Teriflunomida (n= 780)	Placebo (n= 389)	Diferencia	
Calidad de vida Física SF-36*	-0,26 DE= 8,07	-1,08 DE= 8,07	0,10 (-0,22 a 0,22)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
Calidad de vida Mental SF-36*	-1,74 DE= 11,6	-2,91 DE= 11,62	0,10 (-0,02 a 0,22)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC, Intervalo de confianza; DE, desviación estándar

#### Explicaciones

d. Riesgo de sesgo con algunas consideraciones.

e. No fue posible evaluar la inconsistencia debido a contar con un único estudio por *outcome*.

Notas: \*Resultados de los desenlaces obtenidos a partir del metaanálisis en red Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7).



Tabla 7. Resultados de ARR en los estudios de interés incluidos en **Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7)**

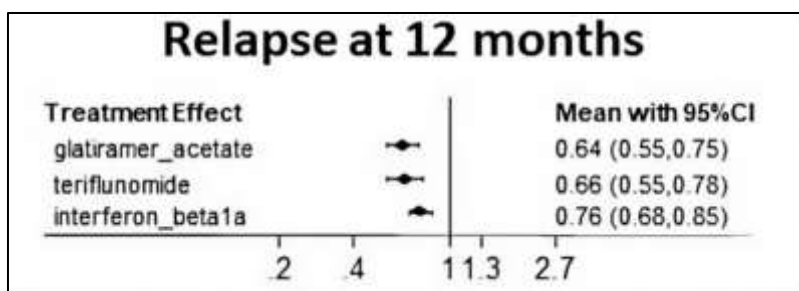
**Paciente o población:** esclerosis múltiple recurrente remitente  
**Intervención:** teriflunomida, interferón beta 1a o acetato de glatiramer  
**Comparación:** placebo

Intervención vs. control	Desenlace No de participantes (estudios)	Diferencia media estandarizada (IC95%)	Certeza
AG vs. PBO	ARR 713 participantes (1 ECA)	-0,11 (-0,21 a -0,01)	⊕⊕⊕⊕ Alta <sup>a</sup>
IFNβ-1a vs. PBO	ARR 897 participantes (1 ECA)	-0,08 (-0,08 a -0,08)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
TER 14 mg vs. PBO	ARR 1479 participantes (2 ECAs)	-0,18 (-0,24 a -0,11)	⊕⊕⊕⊕ Alta
TER 7 mg vs. PBO	ARR 1523 participantes (2 ECAs)	-0,14 (-0,21 a -0,07)	⊕⊕⊕⊕ Alta

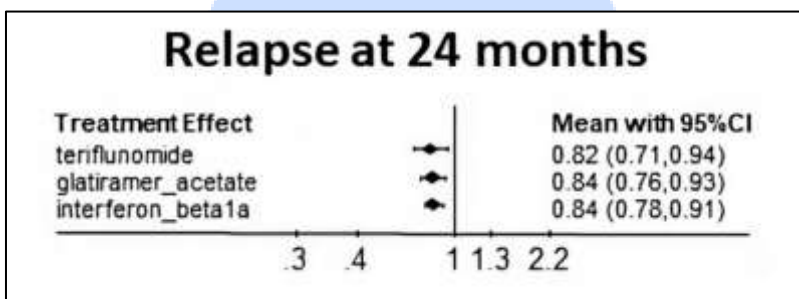
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).  
IC: Intervalo de confianza; ECA, ensayos clínicos aleatorizados; TER, teriflunomida; IFNβ-1a, interferón beta 1a; AG, acetato de glatiramer; PBO, placebo.

**Explicaciones**

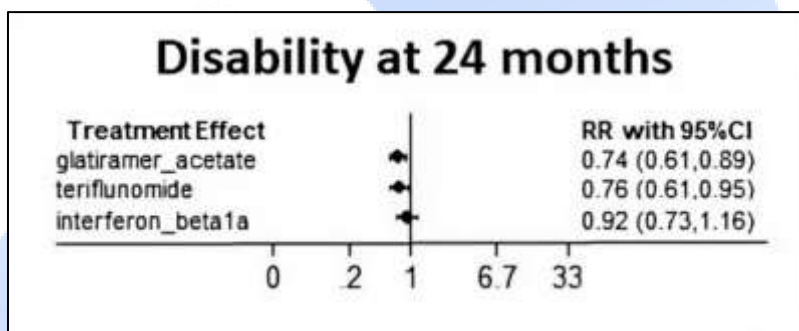
- c. No fue posible evaluar la inconsistencia debido a contar con un único estudio por *outcome*.
- d. Riesgo de sesgo con algunas consideraciones.



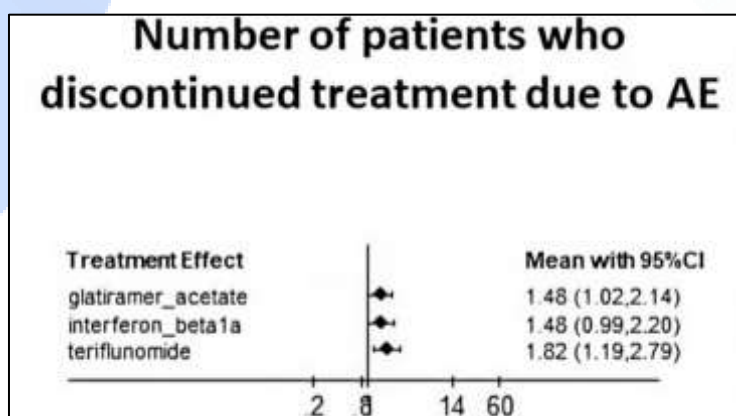
**Figura 2.** Estimaciones en comparación con placebo de recaída a los 12 meses del metaanálisis en red Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7).



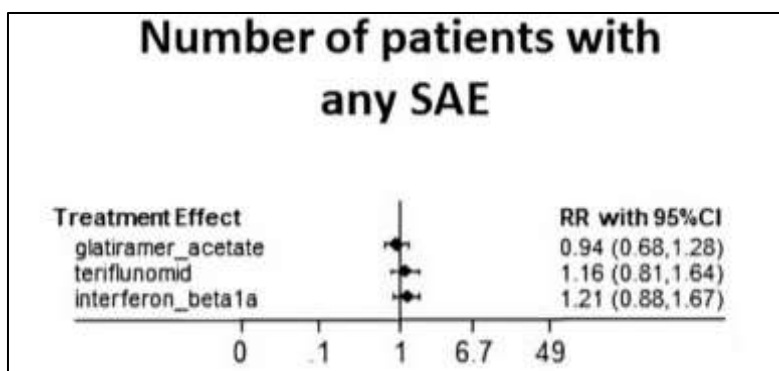
**Figura 3.** Estimaciones en comparación con placebo de recaída a los 24 meses del metaanálisis en red Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7).



**Figura 4.** Estimaciones en comparación con placebo de discapacidad (EDSS) a los 24 meses del metaanálisis en red Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7).



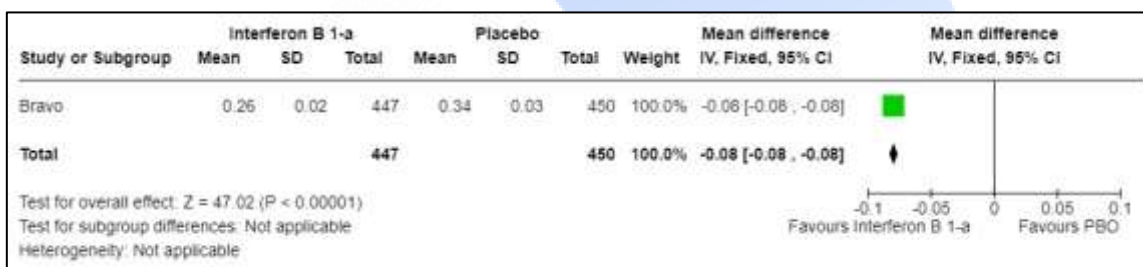
**Figura 5.** Estimaciones en comparación con placebo de abandono del tratamiento por EA del metaanálisis en red Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7).



**Figura 6.** Estimaciones en comparación con placebo de EA graves del metaanálisis en red Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7).



**Figura 7.** Metaanálisis en RevMan de acetato de glatiramer en comparación con placebo.



**Figura 8.** Metaanálisis en RevMan de interferón  $\beta$  1-a en comparación con placebo.



**Figura 9.** Metaanálisis en RevMan de teriflunomida 14 mg en comparación con placebo.

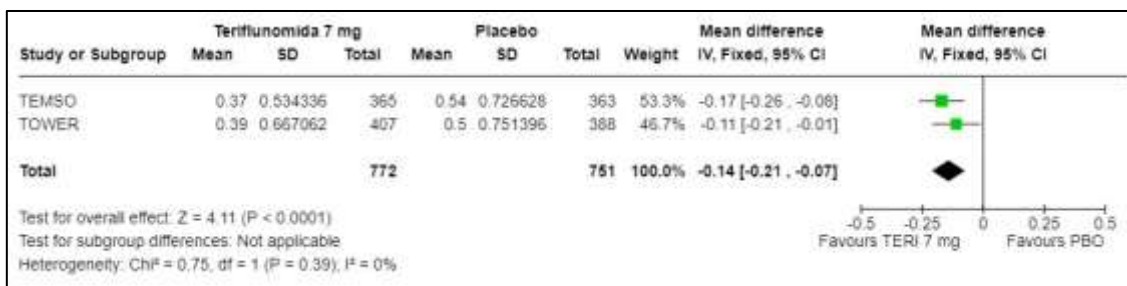


Figura 10. Metaanálisis en RevMan de teriflunomida 7 mg en comparación con placebo.

#### Vermersch, 2014 (4) (Estudio TENERE)

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, simple ciego, que evaluó teriflunomida (TER) 7 mg o 14 mg (cegados) vs. interferón beta 1a (IFN $\beta$ -1a) (no cegados) en participantes de 18 años o más que cumplieran con los criterios de McDonald para esclerosis múltiple, tuvieran un curso clínico recurrente con o sin progresión y una puntuación  $\leq 5,5$  en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS). La aleatorización fue 1:1:1, incluyendo 109 participantes en el grupo TER 7 mg, 111 participantes en el grupo TER 14 mg y 104 participantes en el grupo IFN $\beta$ -1a. El estudio tuvo una duración variable del seguimiento, dado que se consideró completo 48 semanas después de que el último participante fue aleatorizado, con una duración media de la exposición para los tres grupos de 63,6 semanas y una exposición máxima real de 114,9 semanas. Durante estos períodos se discontinuó el tratamiento en 72 participantes por los siguientes motivos: presencia de eventos adversos (EA), falta de eficacia, cumplimiento deficiente, pérdida de seguimiento, retiro del consentimiento, entre otros.

El *outcome* primario de eficacia fue compuesto por el tiempo hasta la falla del tratamiento, definido como la primera aparición de recaída confirmada o la interrupción permanente del tratamiento por cualquier causa, medida como la aparición de un nuevo signo/síntoma clínico o el empeoramiento clínico de un signo/síntoma previo (previamente estable durante al menos 30 días) que persistiera durante al menos 24 horas sin fiebre. Además, cada recaída fue confirmada por el neurólogo tratante. La seguridad se evaluó mediante los EA. El análisis de eficacia fue en la población por intención de tratar (ITT), la cual incluyó a todos los participantes aleatorizados, y fue realizado mediante una prueba de rangos logarítmicos, incluyendo los datos de seguimiento individuales hasta la recaída confirmada o la interrupción definitiva del tratamiento. En los casos donde no se produjeron eventos, los participantes se consideraron libres de fracaso del tratamiento y se censuraron sus datos en la última visita, mientras que en aquellos que no recibieron la medicación o fue administrada incorrectamente, se contabilizó como un fracaso del tratamiento. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la tasa de fracaso del tratamiento en las semanas 24, 48 y 96. Adicionalmente, se presentaron como *outcomes* secundarios la tasa de recaída anualizada, del inglés *annualised relapse rate* (ARR), analizada a través de una regresión de Poisson.

Luego de analizar el riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2, se concluye que este estudio presenta un riesgo de sesgo con algunas consideraciones, debido al dominio 1 (D1), dominio de proceso de aleatorización; los demás dominios presentan un riesgo de sesgo bajo. Además, presenta evidencia directa respecto a la PICO definida en el alcance.

#### **Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7)**

Revisión sistemática con metaanálisis (MA) en red que comparó la eficacia y seguridad de inmunomoduladores e inmunosupresores para el tratamiento de personas con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR).

Los tratamientos incluidos en este MA son: interferón beta 1b, interferón beta 1a, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, alemtuzumab, interferón beta 1a pegilado, daclizumab, laquinimod, azatioprina, inmunoglobulinas, cladribina, ciclofosfamida, diroximel fumarato, fludarabina, interferón beta 1a y beta 1b, leflunomida, metotrexato, minociclina, micofenolato de mofetilo, ofatumumab, ozanimod, ponesimod, rituximab, siponimod y esteroides.

Se realizaron las búsquedas bibliográficas el 21 de setiembre de 2021 en CENTRAL, MEDLINE, Embase y dos registros de ensayos. A su vez se verificaron referencias, y se contactaron con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales.

Se incluyeron 50 ensayos controlados aleatorizados con 36.541 participantes, mayormente mujeres (68,6%). Los estudios tuvieron una duración media de 24 meses y 25 de ellos utilizaron placebo como control.

Los *outcomes* primarios de eficacia evaluados fueron la recaída a los 12, 24 y 36 meses; y proporción de participantes que experimentaron empeoramiento de la discapacidad a los 24 o 36 meses después de la aleatorización o al final del estudio.

Una recaída se define como síntomas de disfunción neurológica recién desarrollados o empeorados que duran al menos 24 horas, que ocurren en ausencia de fiebre u otras enfermedades agudas y que están separados en el tiempo de cualquier episodio anterior por más de 30 días. En algunos ECA se ha utilizado un criterio más estricto de 48 horas.

El empeoramiento de la discapacidad se define como un aumento de al menos 1 punto en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) o un aumento de 0,5 puntos si la EDSS basal era mayor o igual a 5,5, confirmado durante dos exámenes neurológicos separados por al menos un intervalo de seis meses sin ataques.

Los *outcomes* primarios de seguridad evaluados fueron la discontinuación debido a eventos adversos (EA) medida por el número de participantes que se retiraron debido a cualquier EA al final del estudio y los EA graves.

Los *outcomes* secundarios evaluados por la revisión fueron deterioro cognitivo, deterioro de la calidad de vida, lesiones nuevas o en imágenes por resonancia magnética, mortalidad.

Para el presente informe se analizó críticamente el MA en red mediante la herramienta AMSTAR-2, la cual evidenció que su calidad es moderada, debido a que presenta más de una debilidad, pero ningún defecto crítico, por lo que se considera puede proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles que se incluyeron.

Debido a que, para calidad de vida, no realizaron la evaluación de certeza de la evidencia ni de riesgo de sesgo, se procedió por parte de las dos analistas, de forma independiente, a analizar el riesgo de sesgo de los *outcomes* de ECAs de interés utilizando RoB 2, y los resultados se presentan en la [Tabla 3](#).

Los resultados reportados para los *outcomes* de eficacia y seguridad reportados en el metaanálisis para teriflunomida vs. IFN $\beta$ -1a y vs. acetato de glatiramer relevantes según la PICO (recaída a los 12 y 24 meses, empeoramiento de la discapacidad, eventos adversos graves, abandono por eventos adversos graves y calidad de vida) se presentan en la [Tabla 4](#).

La certeza de la evidencia según la metodología GRADE, fue evaluada para los resultados correspondientes a los fármacos de interés vs. placebo (teriflunomida vs. placebo, IFN $\beta$ -1a vs. placebo y acetato de glatiramer vs. placebo) y se presentan en la [Tabla 4](#). Para definir la certeza de la evidencia de las comparaciones de interés, consideramos la menor certeza de la evidencia de las comparaciones vs. placebo correspondientes para definir así la certeza final, evaluada por los autores del artículo. Cabe destacar que la evaluación de riesgo de sesgo fue realizada por éstos utilizando la herramienta RoB 1.

No es posible conocer exactamente cuántos estudios fueron utilizados únicamente para nuestras comparaciones de interés, debido a que, dentro de los metaanálisis en red realizado para cada *outcome*, se incluyen otro tipo de fármacos que aquí no se reportan debido a que no cumplen con la PICO, es por esta razón que en la [Tabla 4](#) de resultados no se indica el número de participantes ni estudios asociado a cada uno de ellos.

El *outcome annualized relapsed rate* (ARR, tasa de recaída anualizada), de interés según la PICO establecida, no se reportó en esta publicación, por lo que se tomaron los ECAs incluidos en este estudio que utilizaran los fármacos de interés. Se hallaron 2 estudios que evaluaron ARR con un seguimiento de 24 meses para teriflunomida vs. placebo, 1 estudio para IFN $\beta$ -1a vs. placebo y 1 estudio para acetato de glatiramer vs. placebo; éstos se evaluaron mediante RoB 2. Los resultados, para cada intervención, fueron metaanalizados utilizando RevMan y sus resultados se presentan en la [Tabla 7](#). La certeza de la evidencia, evaluada mediante GRADE, fue de moderada a alta.

En el caso de los resultados de calidad de vida, únicamente se reportaron resultados para teriflunomida vs. placebo, presentando resultados evaluados mediante los dominios mental y físico del formulario SF-36, proveniente del estudio Confavreux, 2014 (8) (estudio TOWER) que estaba incluido dentro de esta revisión y metaanálisis en red. Los autores no evaluaron riesgo de sesgo ni certeza de la evidencia, por lo que fue evaluado por nosotros. El riesgo de sesgo, realizado con la herramienta RoB 2, se

presenta en la [Tabla 3](#). Los resultados y certeza de la evidencia evaluada según la metodología GRADE se presentan en la [Tabla 4](#).

## 6. EVIDENCIA ACTUAL

A partir de la búsqueda realizada se detectaron 156 resultados. De estos, se seleccionaron 2 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales correspondían con un ensayo clínico aleatorizado y a una revisión sistemática con metaanálisis en red.

El ensayo clínico aleatorizado Vermersch, 2014 (4), presentó una certeza de la evidencia moderada debido al riesgo de sesgo con consideraciones en los *outcomes* tiempo hasta la falla del tratamiento (tasa estimada de fracaso a las 48 semanas), EA graves, EA que condujeron al abandono del tratamiento y ARR.

El metaanálisis en red y revisión sistemática Gonzalez-Lorenzo, 2024 (7), presentó una certeza de la evidencia baja en la recaída a los 12 meses tanto en la comparación de teriflunomida vs. acetato de glatiramer debido al riesgo de sesgo e imprecisión de los resultados, mientras que para el abandono por EA se presentó una certeza en la evidencia moderada para ambas comparaciones debido al riesgo de sesgo.

La recaída a los 24 meses, el empeoramiento de la discapacidad a los 24 meses y los EA graves en ambas comparaciones presentaron una certeza en la evidencia muy baja debido al riesgo de sesgo e imprecisión de los resultados.

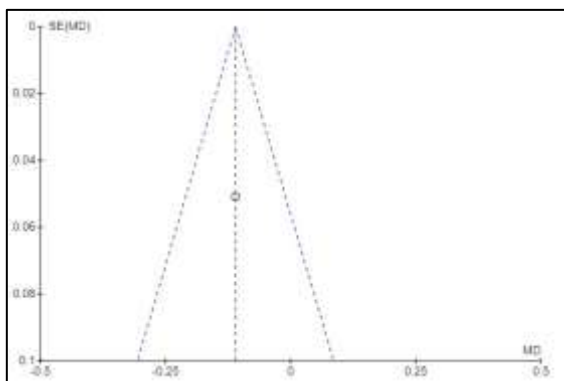
La calidad de vida física y mental medida con el formulario SF-36 en el estudio Confavreux, 2014 (8) y reportada en la revisión sistemática presentó una certeza en la evidencia moderada debido a un riesgo de sesgo con algunas consideraciones.

## 7. REFERENCIAS

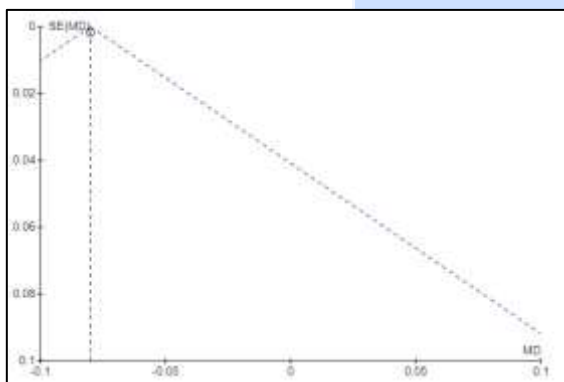
1. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898..
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
3. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 8.0.0. [Online].; The Cochrane Collaboration, 2024.. Disponible en: <https://revman.cochrane.org/>.
4. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. [Online].; Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Acceso 24 de junio de 2024. Disponible en: <https://guidelinedevelopment.org/handbook>.
5. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. [Online].; McMaster University and Evidence Prime, 2024.. Disponible en: <https://gradepro.org/>.
6. Vermersch P, Czonkowska 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. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):705-16. doi: 10.1177/1352458513507821.
7. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jan 4;1(1):CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub3.
8. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247-56. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
9. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):773-83. doi: 10.1007/s00415-014-7264-4.
10. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97. doi: 10.1056/NEJMoa1206328.

11. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
12. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938.
13. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998; 352: 1498–504. doi:10.1016/S0140-6736(98)03334-0.
14. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285-94. doi: 10.1002/ana.410390304.
15. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268-76. doi: 10.1212/wnl.45.7.1268.
16. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1987 Aug 13;317(7):408-14. doi: 10.1056/NEJM198708133170703.
17. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928.

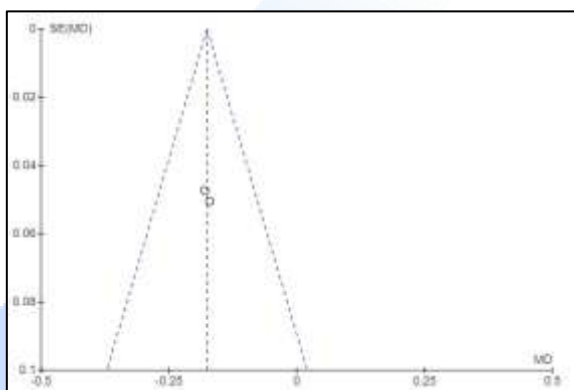
## 8. ANEXOS



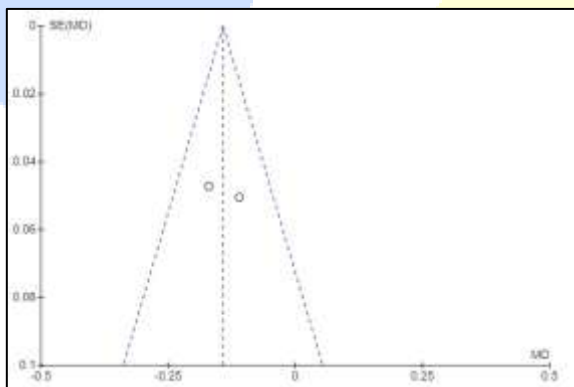
**Figura 11.** *Funnel Plot* de acetato de glatiramer en comparación con placebo.



**Figura 12.** *Funnel Plot* de interferón beta 1a en comparación con placebo.



**Figura 13.** *Funnel Plot* de teriflunomida 14 mg en comparación con placebo.



**Figura 14.** *Funnel Plot* de teriflunomida 7 mg en comparación con placebo.



# **Teriflunomida en Esclerosis Múltiple remitente recurrente**

**Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas**

**IREE 2024-024**

## RESUMEN

### Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización y neurodegeneración. Es de curso crónico y de probable patogenia autoinmune, aunque aún no se conoce su etiología. La esclerosis múltiple remitente recurrente es el tipo más frecuente, representando del 85-90% de los casos al inicio. Se caracteriza por ataques claramente definidos conocidos como recaídas, brotes o exacerbaciones, con recuperación total o incompleta. El tratamiento se basa en 3 pilares, dentro de los cuales se encuentran las terapias modificadoras del curso de la enfermedad. Éstas se clasifican según su vía de administración en parenterales (por ejemplo: interferón beta-1<sup>a</sup> y acetato de glatiramer) y enterales (por ejemplo: teriflunamida), pudiendo existir una ventaja en esta última por mayor facilidad en la adherencia.

### Objetivo

Buscar estudios de evaluaciones económicas acerca de teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente en comparación a interferón beta y acetato de glatiramer, y sintetizar de manera sistemática los hallazgos para su valoración. Revisar la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Uruguay, en Latinoamérica y en otros sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

### Metodología

Se realizó una búsqueda según el PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos: *PubMed*, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*, *National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* y agencias de evaluación de tecnología sanitaria de referencia. Se analizó la validez de los estudios incluidos según el procedimiento de Análisis Crítico PR0205.1 y se estimó de la calidad y transferibilidad de la evidencia.

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo.

### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se encontraron 85 resultados. De estos, se seleccionaron 5 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales corresponden a análisis de costo efectividad. Se analizó la calidad metodológica y transferibilidad de los estudios y los 5 resultaron de alta calidad. Se resalta que ninguno de los 5 estudios superó alguno de los factores críticos y se les calificó directamente como no transferibles. Con respecto a las políticas de cobertura únicamente España, Canadá, Australia, Chile, Alemania, Reino Unido, Brasil y Francia presentan información relacionada al uso de teriflunomida en EMRR.



## Conclusiones

En términos generales, teriflunomida puede ser una opción efectiva, pero su costo no siempre se justifica frente a las terapias de interferón, o en comparación con la versión genérica de acetato de glatiramer. Su forma de administración vía oral podría representar una ventaja frente a los comparadores. Al tratarse de estudios con diferentes poblaciones, situación socioeconómica, organización del sistema de salud, margen de utilidad, umbral de disposición a pagar, fuentes de costos y efectividad, deben considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el sistema de salud de Uruguay.

## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad neurológica que afecta a la sustancia blanca y gris del Sistema Nervioso Central (SNC). Se caracteriza por ser crónica, progresiva, inflamatoria, desmielinizante, neurodegenerativa, con pérdida neuro-axonal y atrofia progresiva del cerebro, médula espinal y nervios ópticos. Las causas de la EM continúan sin estar claras, aunque la evidencia sugiere que se trata de un trastorno autoinmune del SNC resultante de un estímulo ambiental en individuos genéticamente susceptibles (1). Actualmente se considera que la EM es un trastorno único con variantes clínicas, pero existe cierta evidencia de que pueda consistir en varios trastornos relacionados con características inmunológicas, patológicas y genéticas distintas (2). La EM se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino y es la patología que origina mayor discapacidad en el adulto joven (1).

La prevalencia a nivel mundial ha sido estimada en 44 casos cada 100.000 habitantes en 2020. La prevalencia varía de manera muy marcada en función de la latitud, con valores más elevados en América del Norte y norte de Europa (140 y 108 por 100.000, respectivamente) y más baja en África subsahariana y este de Asia (2,1 y 2,2 por 100.000, respectivamente) (3). En América del Sur, se ha estimado para el Gran Buenos Aires una prevalencia de 38 casos por 100.000, siendo considerado un país de riesgo medio para EM, al igual que Uruguay (4). En Uruguay, se estima una incidencia anual de aproximadamente 2 a 3 casos cada 100.000 habitantes (5).

La esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) es el tipo más común de EM al inicio de la enfermedad, especialmente en personas jóvenes, representando del 85-90% de los casos al inicio (6). Se caracteriza clínicamente por ataques claramente definidos conocidos como recaídas, brotes o exacerbaciones, con recuperación total o incompleta, pudiendo existir una progresión mínima de la enfermedad entre las recaídas.

Al momento actual no se cuenta con un tratamiento que logre la curación de la EM. El manejo de la enfermedad tiene como objetivo la reducción del riesgo de recaídas y el retraso de la progresión, basándose en tres pilares:

- Tratamiento del empuje: corticoides, plasmaféresis.
- Terapias modificadoras del curso de la enfermedad (TME): interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida, natalizumab, mitoxantrona, azatioprina, anticuerpos monoclonales (incluidos ocrelizumab) y otros inmunosupresores.
- Tratamiento sintomático y rehabilitador.

Con respecto a las TME, las mismas se clasifican según su vía de administración en:

- Las formas inyectables de tratamiento más antiguas (intramusculares y subcutáneas) incluyen interferón beta-1b humano recombinante, interferón beta-1a humano recombinante y acetato de glatiramer.
- Las terapias orales incluyen a la teriflunomida y al fingolimod.

- Los anticuerpos monoclonales incluyen natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, ublituximab y alemtuzumab (7).

Según la normativa del Fondo Nacional de Recursos (FNR) vigente, el interferón beta-1a y el acetato de glatiramer constituyen la primera línea de tratamiento. Fingolimod, ocrelizumab y ofatumumab se recomiendan como tratamientos de segunda y tercera línea. Sin embargo, cualquiera de estos tres últimos fármacos podría ser utilizado en primera línea en pacientes con EMRR con evolución altamente activa, definida según los criterios incluidos de la normativa (8). La teriflunomida, actualmente no contemplada por la normativa mencionada, podría ser una alternativa a esos preparados al ser administrado por vía oral.

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

Teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida, un fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide (9). El mecanismo de acción de la teriflunomida no se comprende completamente. Actúa principalmente como inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial implicada en la síntesis *de novo* de pirimidinas, y como consecuencia de esta inhibición limita la expansión de las células T y B estimuladas y disminuye la migración de linfocitos al SNC (10). Además, se cree que la teriflunomida tiene otros efectos inmunológicos independientes de la inhibición de la síntesis de pirimidinas, como la inhibición de las proteínas tirosina quinasas y de la ciclooxigenasa-2.

La biodisponibilidad oral es cercana al 100%, y el tiempo hasta la concentración en estado estacionario es de aproximadamente tres meses. La teriflunomida tiene su excreción a nivel hepático, con una vida media de eliminación de 18 a 19 días después de dosis orales repetidas. La eliminación total del plasma es lenta y puede tardar hasta dos años (9,11). La teriflunomida está disponible como comprimido recubierto con película de 14 mg administrado por vía oral una vez al día (11).

## 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible de evaluaciones económicas (EE) acerca del uso de teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) en comparación con interferón beta (IFN- $\beta$ ) o acetato de glatiramer (AG). La pregunta guía de la búsqueda se plantea en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
EMRR	Teriflunomida	IFN- $\beta$ ; AG.	Costos, AVAC, RCEI.

**Abreviaturas:** AG, acetato de glatiramer; AVAC, años de vida ajustados por calidad; EMRR, Esclerosis Múltiple remitente recurrente; IFN- $\beta$ , interferón beta; RCEI, razón costo efectividad incremental.

## 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, International Network of Agencies for Health Technology Assessment database (INAHTA), National Institute for Health Research (NHS) Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry). La misma fue efectuada el 30 de setiembre de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según el procedimiento PR0205.1 de análisis crítico.

### Estimación de la calidad de la evidencia:

Como resultado del listado de calidad metodológica de Drummond (1), se realizó una puntuación ponderada de la calidad de los estudios, asignándoles una valoración en los siguientes niveles:

- 0% a 49%: Calidad baja
- 50% a 69%: Calidad media
- 70% a 89%: Calidad alta
- 90% a 100%: Calidad muy alta

### Estimación de transferibilidad de la evidencia:

Se utilizó la herramienta desarrollada por Antoñanzas (2) la cual se adaptó al contexto uruguayo: la misma consiste en un índice en dos fases para medir el grado de transferibilidad de los resultados de los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias. En la primera fase, se tuvo en cuenta los factores objetivos (críticos y no críticos) para obtener un índice de transferibilidad objetivo (IT1), el cual puede ser útil para conocer la validez interna de los estudios. En la segunda fase, mediante un índice de carácter más específico, denominado índice de transferibilidad subjetivo (IT2) que también incluye factores críticos y no críticos, se evaluó la presencia en esos estudios de parámetros y características que les permitan ser aplicados a un contexto concreto (sistema de salud uruguayo) diferente del considerado en el estudio original. Ambos índices se combinaron para obtener un índice de transferibilidad general. Las ponderaciones de transferibilidad global asignan valores en porcentaje:

- 0% a 49%: Transferibilidad baja
- 50% a 69%: Transferibilidad media



- 70% a 89%: Transferibilidad alta
- 90% a 100%: Transferibilidad muy alta

En el caso de cumplir con algún factor crítico (objetivo o subjetivo) el estudio es catalogado como no transferible.

Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:

**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos.

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultados
PubMed	<i>Teriflunomida AND (Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting OR Acute Relapsing Multiple Sclerosis OR Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis OR Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis Acute Relapsing) AND (Cost Benefit Analysis OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics OR Economics OR Budget impact)</i>	45
INAHTA	<i>teriflunomida AND (Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting OR Acute Relapsing Multiple Sclerosis OR Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis OR Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis Acute Relapsing)</i>	14
CRD	<i>teriflunomida AND Multiple Sclerosis</i>	14
CEA Registry	<i>teriflunomida AND Multiple Sclerosis</i>	12
Total		85

**Abreviaturas:** CEA, *Cost-Effectiveness Analysis*; CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*; INAHTA, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*.

De manera complementaria se buscaron resultados de EE particulares provenientes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de referencia a nivel mundial, como: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) de Alemania, y Pharmaceutical Benefits Scheme de Australia (PBS).

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de



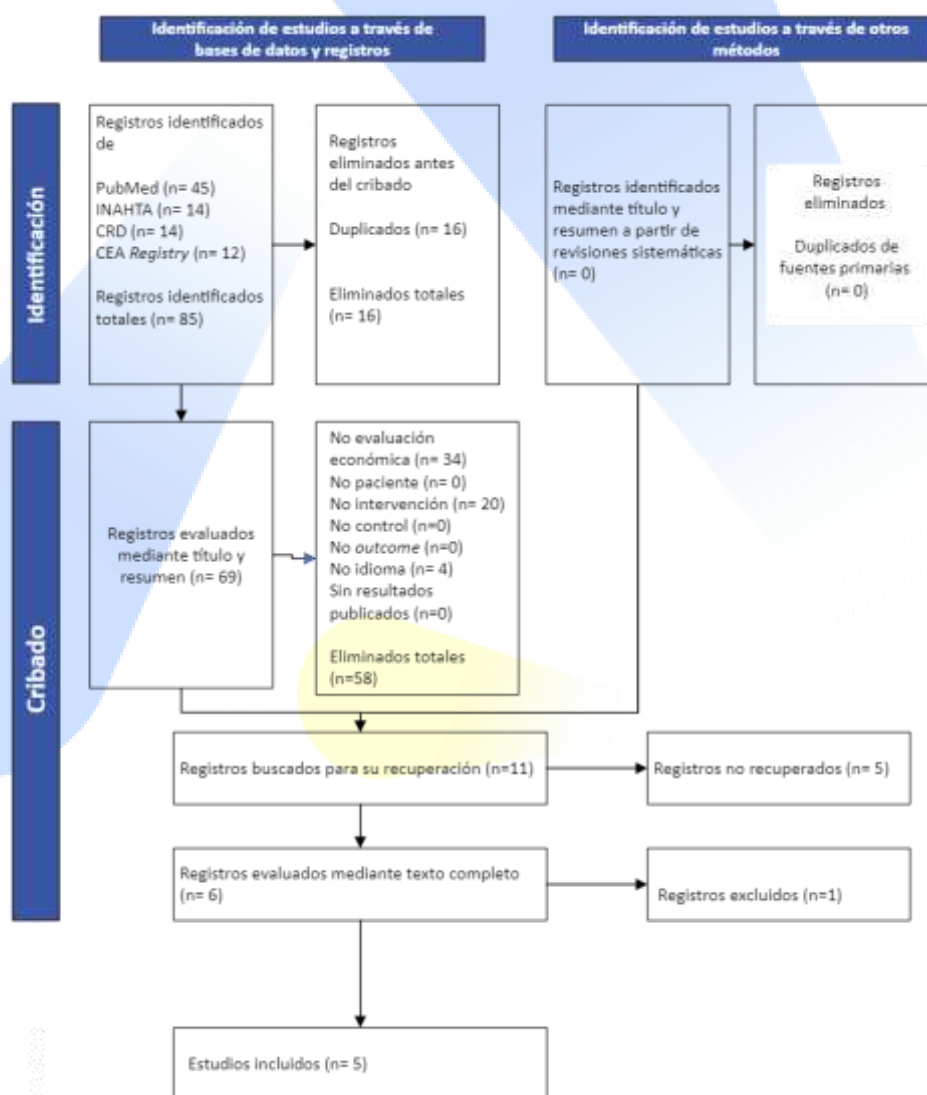
Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo. Para la evaluación de políticas de cobertura en sistemas de salud se consultó en Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y Fondo Nacional de Recursos (FNR) para Uruguay. En Latinoamérica, se consultó sitios de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). Con respecto a agencias del resto del mundo, en Alemania, se consultó en el Comité Conjunto Federal; en Australia, el Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS); en Canadá, Canada's Drug Agency (CDA-AMC); en Estados Unidos, Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); en Francia, la Haute Autorité de Santé (HAS); y en Reino Unido, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS

A partir de la búsqueda de evaluaciones económicas se obtuvieron 85 resultados. De estos, 16 fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 69 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen. Se identificaron 5 revisiones sistemáticas, de las cuales no se extrajeron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión; sin embargo, se encontró 1 estudio duplicado dentro de una de las revisiones que ya se había encontrado en los resultados de la búsqueda primaria. De los 5 estudios incluidos, todos resultaron análisis de costo efectividad. Se analizó la validez de los 5 estudios y todos quedaron incluidos.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas. En la [Tabla 3 y 4](#) de esta sección se presentan los resultados y características de los estudios incluidos.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas.



### 5.1.1 Descripción tabulada cualitativa y cuantitativa de la evidencia

A continuación, se muestra la información resumida contenida en los trabajos seleccionados considerando los ítems de evaluación de herramienta de calidad de Drummond.

**Tabla 3.** Resumen de características de los estudios incluidos.

	Xu 2019 China (3)	Soini 2017 Finlandia (4)	Alsaqa'aby 2017 Arabia Saudita (5)	Zhang 2015 EE. UU. (6)	Chevalier 2016 Francia (7)
Tipo de estudio	Costo efectividad	Costo efectividad	Costo efectividad	Costo efectividad	Costo efectividad
Participantes	EM recurrente	EMRR	EMRR	EMRR	EMRR
Intervención	Teriflunomida	Teriflunomida, AG, IFN- $\beta$ 1a SC, IFN- $\beta$ 1b SC, IFN- $\beta$ 1a IM	Teriflunomida, IFN- $\beta$ 1a IM, IFN- $\beta$ 1a SC, fingolimod, DMF	Teriflunomida, fingolimod, DMF, IFN- $\beta$ 1a IM	Teriflunomida, DMF, IFN- $\beta$ 1a 44 mcg, IFN- $\beta$ 1a 30 mcg, IFN- $\beta$ 1b, AG, fingolimod
Control	IFN- $\beta$ 1b SC	Mejor tratamiento de apoyo (Placebo)			
Outcome	Costos, AVAC y RCEI	Costos, AVAC, RCEI	Costos, AVAC, RCEI	Costos, AVAC, RCEI	Costos, AVAC, RCEI
Perspectiva	Sistema sanitario	Pagador de salud	Pagador de salud	Social	Social
Horizonte temporal	De por vida	15 años	20 años	5 años	30 años
Tasa de descuento	3% anual	3% anual	3% anual	3% anual	3% anual
Modelo de decisión	Markov	Markov	Markov	Markov	Markov
Análisis de sensibilidad	ASD, ASP	ASD, ASP	ASD, ASP	ASD, ASP	ASD, ASP

**Abreviaturas:** AG, acetato de glatiramer; ASD, análisis de sensibilidad determinístico; ASP, análisis de sensibilidad probabilístico; AVAC, años de vida ajustados por calidad; DMF, dimetil fumarato; EE. UU., Estados Unidos; EM, Esclerosis Múltiple; EMRR, Esclerosis Múltiple remitente recurrente; IFN- $\beta$ , interferón beta; IM, intramuscular; RCEI, Razón costo efectividad incremental; SC, subcutáneo



**Tabla 4.** Resultados de costos, efectos y RCEI.

	Xu Y, 2019 China (3)	Soini 2017 Finlandia (4)		Alsaqa'aby 2017 Arabia Saudita (5)
	Teriflunomida vs. IFN-β 1b			Teriflunomida vs. IFN-β 1a SC
AVAC (I vs C)	9,6 vs. 8,88	Teriflunomida	7,719	9,72 vs. 9,78
		IFN-β 1a SC	7,595	
		IFN-β 1b SC	7,063	
		IFN-β IM	7,456	
		AG	7,475	
Moneda, año de costo	CNY (USD), 2018	EUR, 2014		USD, 2015
Costo (I vs C)	CNY 1.887.144 (USD 283.884) vs. CNY 2.061.393 (USD 310.096)	Teriflunomida	EUR 337.749	USD 360.631 vs. USD 298.892
		IFN-β 1a SC	EUR 343.619	
		IFN-β 1b SC	EUR 403.765	
		IFN-β IM	EUR 358.808	
		AG	EUR 364.279	
RCEI informado	Dominante	Teriflunomida dominante en todos los casos		IFN-β 1a SC dominante
Umbral	CNY 162.000/AVAC	EUR 25.000/AVAC		USD 100.000/AVAC
Costo efectividad	SÍ, AM	SÍ, AM		NO

**Abreviaturas:** AG, acetato de glatiramer; AM, amplio margen; AVAC, Años de vida ajustados por calidad; C, comparación; CNY, yuan; EUR, euro; I, intervención; IFN-β, interferón beta; IM, intramuscular; RCEI, Razón costo efectividad incremental; SAR, riyal saudí; SC, subcutáneo; USD, dólar estadounidense.



**Tabla 4.** Resultados de costos, efectos y RCEI.

	Zhang 2015 EE. UU. (6)	Chevalier 2016 Francia (7)	
	Teriflunomida vs. IFN-β 1° IM		
AVAC (I vs C)	3,68 vs. 3,34	IFN-β 1a 44 mcg	4,999
		IFN-β 1a 30 mcg	4,991
		IFN-β 1b 250 mcg	4,819
		AG	4,950
		Teriflunomida	5,047
Moneda, año de costo	USD, 2012	EUR, 2015	
Costo (I vs C)	USD 226.085 vs. USD 223.606	IFN-β 1a 44 mcg	EUR 763.790
		IFN-β 1a 30 mcg	EUR 767.480
		IFN-β 1b 250 mcg	EUR 777.775
		AG	EUR 778.311
		Teriflunomida	EUR 768.323
RCEI informado	Dominante	Teriflunomida vs. IFN-β 1a 44 mcg	EUR 94.437,5/AVAC*
		Teriflunomida vs. IFN-β 1a 30 mcg	EUR 15.053,6/AVAC*
		Teriflunomida vs. IFN-β 1b 250 mcg	Dominante*
		Teriflunomida vs. AG	Dominante*
Umbral	USD 150.000/AVAC	No definido	
Costo efectividad	SÍ, AM	-	

**Abreviaturas:** AG, acetato de glatiramer; AM, amplio margen; AVAC, Años de vida ajustados por calidad; C, comparación; EE. UU., Estados Unidos; EUR, euro; I, intervención; IFN-β, interferón beta; IM, intramuscular; RCEI, Razón costo efectividad incremental; USD, dólar estadounidense.

\*Valores calculados por los analistas.

### 5.1.2 Descripción narrativa complementaria de la evidencia: resultados de calidad metodológica y transferibilidad

A continuación, se brinda un detalle narrativo adicional a los resultados de la información contenidos en la sección previa. Además, se presenta la estimación de la calidad y de transferibilidad de la evidencia.

#### **Xu Y, 2019 (3)**

Estudio que evaluó la costo efectividad de la teriflunomida (comprimidos de 14 mg al día) frente a IFN- $\beta$  1b (inyección subcutánea de 250 mcg cada dos días), en pacientes con esclerosis múltiple (EM) recurrente, tomando la perspectiva del sistema sanitario en China. Se realizó un modelo Markov, utilizando un horizonte temporal de por vida con una tasa de descuento del 3% anual. Los *outcomes* de interés fueron los costos, años de vida ajustados por calidad (AVAC) y razón costo efectividad (RCEI). Los costos se presentaron la moneda local (yuanes, CNY) y en dólares estadounidenses (USD) para el año 2018. Para evaluar la incertidumbre del modelo se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) y análisis de sensibilidad determinístico (ASD).

Los resultados mostraron que teriflunomida tuvo mayor efectividad con 9,6 AVAC en comparación a 8,88 AVAC del control, a un costo menor: CNY 1.887.144 (USD 283.884) frente a CNY 2.061.393 (USD 310.096), lo que resultó en un RCEI dominante, con un umbral de costo efectividad de CNY 162.000/AVAC. El ASP y ASD, apoyaron la robustez de los resultados.

Una de las principales limitaciones del estudio fue la suposición de que los pacientes que discontinuaban el tratamiento no podían cambiar a otro tratamiento ni reiniciar el mismo más adelante, lo cual no refleja del todo los patrones de tratamiento observados en la práctica clínica real.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 78,1%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).

#### **Soini, 2017 (4)**

Estudio que evaluó la costo efectividad de distintos tratamientos de 1ª línea para la EMRR tomando la perspectiva del pagador de salud en Finlandia. Los tratamientos evaluados fueron: teriflunomida, IFN- $\beta$ 1a subcutáneo (SC) e intramuscular (IM) e IFN- $\beta$ 1b, dimetil fumarato (DMF) y AG en comparación al mejor tratamiento de apoyo. Sin embargo, en el presente informe, se reportarán los resultados relacionados a la pregunta de investigación de interés.

Se realizó un modelo de Markov con ciclos anuales, un horizonte temporal de 15 años y una tasa de descuento anual del 3% para estimar costos directos y efectos de los respectivos tratamientos. Las características de los pacientes, las probabilidades de

progresión de la EMRR y las tasas de mortalidad estandarizadas fueron tomadas de un registro de pacientes con EM en Finlandia. Los outcome de interés fueron los costos directos, AVAC y RCEI. Los costos se presentaron en euros (EUR) para 2014. Además, fueron realizados ASD y ASP para evaluar la robustez y la homogeneidad de los resultados.

Los resultados relevantes para la pregunta PICO definida indicaron que la teriflunomida fue menos costosa y presentó mayores ganancias en AVAC en comparación con AG y las distintas variantes de IFN- $\beta$ , por lo que se consideró una intervención dominante.

Las principales limitaciones de este estudio estuvieron relacionadas a los métodos de modelado, la validez de los datos y la homogeneidad de estos.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 81,1%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).

#### **Alsaqa'aby, 2017 (5)**

Estudio de Arabia Saudita que tuvo como objetivo estimar la costo efectividad de teriflunomida, IFN- $\beta$  1<sup>a</sup> (SC e IM), fingolimod y DMF como tratamientos de 1<sup>a</sup> línea en pacientes con EMRR, desde la perspectiva del pagador saudí. Todas las intervenciones fueron comparadas contra IFN- $\beta$  1a SC, luego de ser identificado como la más costo efectiva.

Los *outcomes* de interés fueron los costos, AVAC, RCEI y beneficio monetario neto incremental (NMBI) (*outcome* secundario). Los datos de efectividad fueron extraídos a partir de un informe de la CDA-AMC basado en un estudio observacional realizado en Canadá. Se midieron los costos médicos directos y se presentaron en dólares estadounidenses (USD) para el 2015.

Se realizó un modelo de Markov en donde se simularon 1000 pacientes con EMRR recién diagnosticada y mayores a 25 años, en los que se dividió el curso de la EMRR en cinco estados de salud basado en las puntuaciones de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), con un horizonte temporal de 20 años y una tasa de descuento del 3% anual. Se realizó un ASU y un ASP para evaluarla incertidumbre del modelo.

En cuanto a los resultados, se reportaron aquellos que relacionan teriflunomida en comparación con IFN- $\beta$  1a SC, obteniendo 9,72 AVAC adicionales y un costo incremental de USD 360.631, lo que dio lugar a una RCEI no dominante. Como outcome secundario, el BMN (beneficio monetario neto) fue de USD 611.857, y el BMNI (beneficio monetario neto incremental) de USD-67.583. Se demostró que teriflunomida fue una estrategia de tratamiento dominada en comparación con IFN- $\beta$  1a SC, dado que el umbral de disposición a pagar (DAP) definido por el estudio fue de USD 100.000/AVAC.

En cuanto a las limitaciones, se declaró que no se incluyeron datos de eficacia de la población saudita debido a la falta de estudios epidemiológicos, utilizando en su lugar

el informe CDA-AMC. También asumieron que la EM en Arabia Saudita es similar a la de occidente, pero se consideró un 100% de adherencia a los tratamientos, lo cual no coincide con la realidad. A su vez, los autores declararon haber tenido dificultades para vincular costos con el estado de salud de los pacientes.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 89,7%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).

#### **Zhang, 2015 (6)**

Estudio que evaluó la costo efectividad de teriflunomida, IFN- $\beta$  1a IM, demetil fumarato, fingolimod como como terapia de 1ª línea en el tratamiento de pacientes con EMRR en Estados Unidos (EE. UU.). Se realizó un modelo de Markov bajo la perspectiva social y un horizonte temporal de 5 años. Los outcomes principales fueron costos, AVAC y RCEI, los cuales se descontaron a una tasa anual del 3% y los costos se presentaron en dólares estadounidenses (USD) para el 2012. Además, fueron realizados ASD y ASP para evaluar la robustez de los resultados del modelo.

Los resultados relevantes para la PICO planteada mostraron valores de AVAC para teriflunomida e IFN- $\beta$  de 3,68 y 3,34 respectivamente, con costos totales asociados de USD 226.085 y USD 223.606 respectivamente. Por lo que puede considerarse a la teriflunomida como una intervención dominante frente al IFN- $\beta$ . Los análisis de sensibilidad mostraron que las variables más influyentes fueron el costo de adquisición de los fármacos.

En cuanto a las limitaciones del estudio, la validez externa de los ensayos clínicos aleatorizados donde fueron extraídos los datos de eficacia pudo ser limitada, los parámetros de progresión de la enfermedad se basaron en un estudio de historia natural realizado hace décadas lo que podría no reflejar la progresión actual. Por otra parte, no se incluyeron los costos de eventos adversos en el análisis, aunque los autores reconocieron que estos efectos son similares entre los fármacos y suelen ser leves. Finalmente, los autores asumieron que los efectos del tratamiento persistirían durante 5 años, aunque el análisis de sensibilidad mostró estabilidad en un horizonte de 2 años.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 84,5%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).

#### **Chevalier, 2016 (7)**

Estudio de costo efectividad realizado en Francia en el que se evaluaron distintos tratamientos en una cohorte de pacientes con EMRR desde la perspectiva del pagador y social. Realizó un modelo de Markov durante un horizonte temporal de 30 años. Los *outcomes* principales fueron costos, AVAC y RCEI y se descontaron a una tasa de

descuento anual del 4% para los primeros 30 años y 2 % después. Los costos se presentaron en euros (EUR) para el 2013, a excepción de las terapias que se ajustaron a los precios de 2015. Para evaluar la robustez de los resultados del modelo fueron realizados ASU y ASP.

El estudio tuvo como objetivo evaluar DMF contra otros fármacos (distintas variantes de IFN- $\beta$ , teriflunomida y AG), pero estaban disponibles los datos para calcular los valores de RCEI entre teriflunomida y los controles relevantes en la pregunta PICO.

Los valores calculados fueron los siguientes:

- Teriflunomida vs IFN- $\beta$  1a 44 mcg: EUR 94.437,5/AVAC
- Teriflunomida vs IFN- $\beta$  1a 30 mcg: EUR 15.053,6/AVAC
- Teriflunomida vs IFN- $\beta$  1b 250 mcg: Dominante
- Teriflunomida vs AG: Dominante

Tomando el umbral de DAP definido en el ASP de EUR 100.000/AVAC, los tratamientos teriflunomida vs IFN- $\beta$  1a (30 – 44 mcg) fueron costo efectivos. Los tratamiento de teriflunomida vs IFN- $\beta$  1b y teriflunomida vs AG resultaron ambos dominantes, dado que mostraron mayor efectividad a menor costo.

Con respecto a las limitaciones, el modelo solo incluye los efectos adversos del DMF, por lo que esto influye directamente en los RCEI calculados. Por otra parte, los autores vieron como una limitante que todos los costos se calcularon en 2013, aunque los precios de las terapias se actualizaron a junio de 2015 tras un recorte de precios.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 74,0%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos objetivos).

## 5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA

**ICER** (*Institute of Cost Effectiveness Research*): se trata de una evaluación de tecnologías realizada en 2017 en la que fueron evaluadas distintas terapias modificadoras de la enfermedad para la EMRR y progresiva primaria.

Fue desarrollado un modelo de simulación para estimar la costo efectividad de cada una de las terapias planteadas, los insumos del modelo se basaron en resultados de metaanálisis y literatura publicada. Cada terapia tuvo un costo anual basado en el costo de adquisición mayorista, dosificación y otros factores, utilizando descuentos derivados de datos de ventas en EE. UU. El modelo estimó el tiempo promedio en cada estado de salud, costos totales, recaídas, años de vida ganados y AVAC ganados.

Los resultados relevantes a la pregunta PICO planteada son los siguientes.

Terapia	Costos	AVAC
Teriflunomida 7 mg	USD 986.499	7,76
Teriflunomida 14 mg	USD 1.005.404	8,41
INF- $\beta$ 1a 22 mcg (Rebif®)	USD 1.125.894	7,88
IFN- $\beta$ 1a 30 mcg (Avonex®)	USD 1.078.976	7,92
INF- $\beta$ 1a 44 mcg (Rebif®)	USD 1.088.038	8,43
AG 20 mg (Copaxone®)	USD 1.169.725	8,43
AG 20 mg (Glatopa®)	USD 871.708	8,43
INF- $\beta$ 1b 250 mcg (Betaseron®)	USD 1.061.275	9,07
INF- $\beta$ 1b 250 mcg (Extavia®)	USD 965.217	9,07

**Abreviaturas:** AG, acetato de glatiramer; AVAC, años de vida ajustados por calidad; IFN- $\beta$ , interferón beta.

Los autores indicaron que el AG genérico no puede describirse de manera significativa como dominante sobre teriflunomida 14 mg, dado que los productos se reportan como igualmente eficaces hasta la segunda cifra decimal en AVAC, lo que implica que esta sea una diferencia no significativa. Por otra parte, el tratamiento con teriflunomida fue dominante a dos productos de INF- $\beta$  1a y fue menos efectivo en comparación con los productos de INF- $\beta$  1b 250 mcg (8).

**NICE** (*National Institute of Clinical Excellence*): análisis tomando como base el informe presentado por el fabricante, el cual consistía en un modelo de Markov de 20 estados de salud definidos por el nivel de discapacidad y el tipo de EM, en el que los pacientes podían permanecer en el mismo estado, progresar a un estado peor, transferirse a un estado de salud de EM secundaria progresiva o morir. La duración de cada ciclo era de 1 año adaptando un horizonte temporal de por vida. Además, se indica que se tomó una

perspectiva del National Health Service (NHS) y de los servicios personales y sociales, aplicando tasas de descuento del 3,5% para costos y efectos.

Los análisis de caso base del fabricante compararon teriflunomida con un comparador combinado de Rebif-22® (INF- $\beta$  1a, 22 mcg), Rebif-44®, Avonex®, Betaferon® y AG. A su vez se realizó un análisis incremental completo, comparando teriflunomida con los tratamientos individuales de AG, Rebif-22®, Rebif-44®, Avonex®, Betaferon® y Rebif® agregado.

Los resultados indicaron que teriflunomida dominó al comparador combinado en el caso base con un RCEI de GBP -5491/AVAC. En los tratamientos individuales, teriflunomida también dominó a todos los comparadores.

El comité evaluador indicó que el modelo del fabricante era lo suficientemente válido para la toma de decisiones en la evaluación actual, aunque se reconoció que existían incertidumbres asociadas al modelo, principalmente, a si ocurriría o no desgaste del tratamiento, cantidad de costos no relacionados con la salud no considerados, y el hecho de que los beneficios del tratamiento oral no fueron tomados en los AVAC.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, el comité concluyó que la teriflunomida era dominante frente a los distintos tipos de INF- $\beta$ . Por otra parte, para la comparación con el AG, el comité indicó que el RCEI más plausible sería inferior a GBP 20.000/AVAC.

Finalmente, se expresó que, la teriflunomida se recomienda como una opción para tratar a adultos con EMRR activa solo si no presentan EMRR severa altamente activa o de evolución rápida, y el fabricante proporciona teriflunomida con el descuento acordado en el esquema de acceso para pacientes (9).

**CDA-AMC** (*Canadian Drugs Agency*): informe elaborado en 2013 por la Agencia Canadiense de Medicamentos, a través del proceso de Common Drug Review (CDR) tomando como base el modelo de costo efectividad proporcionado por el fabricante para estimar la costo efectividad de teriflunomida oral (14 mg) en comparación con distintas terapias usadas con habitualidad en Canada para el tratamiento de 1ª línea de la EMRR.

Este análisis fue realizado utilizando un modelo de Markov de progresión de la enfermedad, en el que los pacientes progresan a través de 9 niveles de discapacidad, y pasan de EMRR a EM secundaria progresiva y muerte. Este modelo fue evaluado mediante ciclos anuales, durante un horizonte de 20 años y con una tasa de descuento del 5% para costos y efectos.

Los comparadores relevantes para pregunta PICO definida incluidos en esta evaluación fueron: INF- $\beta$  1a (Rebif®) 44 mcg SC 3 veces a la semana, INF-  $\beta$  1a (Avonex®) 30 mcg intramuscular (IM) una vez a la semana y AG (Copaxone®) 20 mg SC diariamente.

El equipo revisor identificó una serie de problemas relacionados con los parámetros y supuestos utilizados en el análisis, principalmente asociados a las tasas de retiro para



los respectivos tratamientos, efectividad de los tratamientos, y disminución del efecto del tratamiento con el tiempo.

Luego de corregidas estas variables, el reanálisis del CDR encontró que teriflunomida domina a Rebif® y Avonex®, y que en comparación con AG se obtiene un RCEI de CAD 409.175/AVAC (10).



### 5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA

**España:** En la sesión 225 de acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos realizada el 2 de junio de 2022, se autorizó el uso de Aubagio®, el cual se indicó para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 10 años y mayores con EMRR. Sin embargo, solo se financió para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR (11).

**Reino Unido:** El 22 de enero de 2014, se publicó una guía de evaluación sobre la teriflunomida para el tratamiento de EMRR, se recomendó como una opción para el tratamiento de adultos con EMRR activa (definido como 2 recaídas clínicamente significativas en los 2 años anteriores), solo si no tienen EMRR grave, altamente activa o de rápida evolución. Se realizó un plan de acceso para los pacientes entre el fabricante y el Departamento de Salud. Se trató de un plan de descuento simple, que se aplica en el momento de la compra o en la factura (9).

**Francia:** En 2014 se autorizó la teriflunomida, indicada para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR, la cual se financió en un 65%. Además, en 2022 se solicitó la autorización de la teriflunomida para el tratamiento de pacientes pediátricos de 10 años o más con EMRR. Sin embargo, esta última fue denegada por parte del comité debido a que el beneficio fue insuficiente para justificar la cobertura con financiación pública (12,13).

**Canadá:** El 18 de junio de 2014, el CDR autorizó el uso de la teriflunomida como monoterapia en el tratamiento de pacientes con EMRR para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la acumulación de discapacidad física. Está disponible en comprimidos recubiertos con película de 14 mg, y se recomienda una dosis diaria de 14 mg por vía oral (14,15).

**Australia:** El PBS subsidia la teriflunomida para el tratamiento inicial de pacientes con EMRR clínicamente diagnosticada mediante resonancia magnética cerebral y/o espinal. El subsidio incluye un máximo de 28 comprimidos por persona, con la posibilidad de repetir hasta 5 veces. Cada comprimido contiene 14 mg, y la dosis recomendada es de un comprimido diario de 14 mg (16).

**Alemania:** El 20 de marzo de 2014, el Comité Mixto Federal (G-BA) decidió autorizar el uso de la teriflunomida en pacientes adultos con EMRR. Posteriormente, en la sesión del 20 de enero de 2022, el G-BA aprobó su uso para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 10 años con EMRR. Sin embargo, en ninguno de los dos casos se especifica si el tratamiento está cubierto por financiamiento (17,18,19).

**Chile:** El 23 de octubre de 2017, en la resolución 1279 EXENTA, consideró que el tratamiento basado en teriflunomida para la enfermedad EM cumplió con todos los requisitos para ser evaluado por el Ministerio con el propósito de ser incluidos en el sistema de protección financiera creado por la ley N° 20.850. Se obtuvo como conclusión



de esta resolución el inicio del proceso de evaluación científica basada en la evidencia disponible para la teriflunomida (20).

**Brasil:** En abril de 2017, la CONITEC incorporó a la teriflunomida al sistema único de salud con el fin de tratar a pacientes adultos entre 20 y 50 años con EMRR, con una dosis diaria vía oral en comprimidos de 14 mg (21,22).

No se encontraron otras políticas de cobertura en los sitios citados en la metodología que incluyan teriflunomida para el tratamiento de la población estudiada.

## 6. CONCLUSIONES

La evidencia relevada presenta discrepancias con respecto al uso de teriflunomida en el tratamiento de pacientes con EMRR. En primer lugar, los estudios Zhang 2015, Soini 2017, y Xu 2019, realizados en EE. UU., Finlandia y China respectivamente, estimaron a la teriflunomida como una intervención dominante frente a los comparadores planteados, es decir que genera ganancias en AVAC a un menor costo. En segundo lugar, el estudio Chevalier 2016 realizado en Francia indicó que teriflunomida fue dominante frente al AG y frente al INF- $\beta$  1b 250 mcg, aunque con valores de RCEI de EUR 15.053,6/AVAC y EUR 94.437,5/AVAC frente a INF- $\beta$  1a 30mcg y INF- $\beta$  1a 44mcg respectivamente. En último lugar el estudio Alsaqa'aby 2017 realizado en Arabia Saudita indicó que teriflunomida fue dominada frente al INF- $\beta$  1a SC debido a que fue menos efectiva y más costosa.

Es importante destacar que dentro de un mismo estudio los resultados tanto de costos totales como de AVAC fueron similares para teriflunomida y para los controles establecidos. En términos de calidad de vida las diferencias son bajas o muy bajas, con una diferencia máxima de 0,72 AVAC encontrada en el estudio Xu 2019, y una diferencia mínima de 0,048 AVAC encontrada en el estudio Chevalier 2016.

Con respecto a los costos totales, también se encontró que fueron similares en ambos grupos, ya que tanto el grupo intervención como el control requieren niveles similares de atención o procedimientos, además de que la teriflunomida podría no reducir significativamente los costos totales.

En cuanto a la calidad de los estudios, todos fueron caracterizados como estudios de calidad alta luego de su evaluación y puntualización realizada a partir de la lista de chequeo de Drummond.

En relación a la transferibilidad de los mismos, todos los estudios resultaron ser no transferibles utilizando la herramienta desarrollada por Antoñanzas: cuatro de ellos no superaron alguno de los factores críticos subjetivos, mientras que el estudio restante no superó alguno de los factores críticos objetivos.

Es así que, al tratarse de estudios con diferentes poblaciones, situaciones socioeconómicas, organizaciones del sistema de salud, márgenes de utilidad, umbrales de DAP, fuentes de costos y efectividad, deberán considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el Sistema de Salud de Uruguay.

Con respecto a las evaluaciones de agencias de referencia, las tres evaluaciones apuntan a la efectividad de teriflunomida, pero con variaciones en costos y AVACs.

En primera instancia, ICER encontró que teriflunomida y los distintos controles presentan costos totales que varían según la dosificación, con AVACs que fluctúan entre



7,76 y 9,07. Los resultados sugieren que, si bien teriflunomida es competitiva, su dominancia es limitada frente a ciertos productos de IFN- $\beta$ , llegando en algunos casos a ser menos efectiva y más costosa. Por otra parte, NICE encontró que teriflunomida dominó al comparador combinado en el caso base con un RCEI de GBP -5491/AVAC. Además, teriflunomida dominó a todos los comparadores en los tratamientos individuales, aunque, las incertidumbres fueron reconocidas, particularmente en cuanto a la duración del tratamiento y costos no considerados. En última instancia, la evaluación realizada por CDA-AMC encontró que teriflunomida fue dominante frente a Rebif® y Avonex®, pero presenta un RCEI muy alto (CAD 409.175/AVAC) en comparación con AG.

Teniendo en cuenta todo lo nombrado anteriormente teriflunomida puede ser una opción efectiva, pero su costo no siempre se justifica frente a las terapias de IFN- $\beta$ , o en comparación con la versión genérica de AG. Pueden generarse ventajas en cuanto a la forma de administración vs. los comparadores, al ser de administración vía oral.

En cuanto a las políticas de cobertura se encontró que España, Reino Unido, Francia, Canadá, Australia, Alemania, Chile y Brasil presentan información correspondiente a la cobertura o financiamiento de teriflunomida en EMRR.

## Referencias

1. Olek MJ, Howard J. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. González-Scarano F, Dahse JF, eds. Uptodate.com. Waltham, MA; 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults>. .
2. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. Am Fam Physician. 2013; 15;87(10):712-4, PMID: 23939450.
3. Walton C, King R, Rechtman L et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020; 26:1816-1821, doi: 10.1177/1352458520970841.
4. Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Correale J, Fiol M et al. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. Mult Scler Relat Disord. 2016; 9:91-4, doi: 10.1016/j.msard.2016.07.007.
5. Rocha V, Gomez F, Castro L, Sorondo N, Ketzoian C, Ontaneda D. Multiple sclerosis incidence in Latin America and the caribbean (Emelac project). Uruguayan preliminary results. Multiple Sclerosis Journal. 2022; 28(2):NP15.
6. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Ann Neurol. 1994; 36 Suppl:S6-11, doi: 10.1002/ana.410360704, PMID: 8017890.
7. Olek MJ, Howard J. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. González-Scarano F, Dahse JF, eds. Uptodate.com. Waltham, MA; 2023. ; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults>.
8. Fondo Nacional de Recursos (2024). Tratamiento de la Esclerosis Múltiple con Interferón Beta, Acetato de Glatiramer, Fingolimod y Ocrelizumab. Normativa de cobertura. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas. .
9. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. Ther Clin Risk Manag. 2013; 9:177-90, doi: 10.2147/TCRM.S30947.
10. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024; 1(1):CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub3.
11. Freedman MS. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. Ther Adv Chronic Dis. 2013; 4(5):192-205. doi: 10.1177/2040622313492810.

12. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ. [Online].; 1996.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2351717/pdf/bmj00553-0039.pdf>.
13. Fernando Antoñanzas, Carmelo Juárez, Florencia Hutter, Reyes Lorente, Mariola Pinillos, Roberto Rodríguez. La transferibilidad de los resultados de la evaluación económica de tecnologías sanitarias. [Online].; 2007.. Disponible en: <https://archivo.alde.es/encuentros.alde.es/anteriores/xeea/trabajos/a/pdf/089.pdf>.
14. Xu Y, Mao N, Chirikov V, Du F, Yeh Y-C, Liu L. Cost-effectiveness of teriflunomide compared to interferon beta-1b for relapsing multiple sclerosis patients in China. Clin Drug Investig. 2019;39(3):331–40. DOI: 10.1007/s40261-019-00750-3. [Online]; 2019;39(3):331–40. Disponible en: [DOI: 10.1007/s40261-019-00750-3](https://doi.org/10.1007/s40261-019-00750-3).
15. Soini E, Joutseno J, Sumelahti M-L. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Clin Ther. [Online]; 2017;39(3):537-557.e10. Disponible en: [DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.01.028](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.028).
16. Alsaqa'aby MF, Vaidya V, Khreis N, Khairallah TA, Al-Jedai AH. Cost-effectiveness of oral agents in relapsing-remitting multiple sclerosis compared to interferon-based therapy in Saudi Arabia. Ann Saudi Med. [Online]; 2017;37(6):433–43. Disponible en: [DOI: 10.5144/0256-4947.2017.433](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2017.433).
17. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- $\beta$ 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. CNS Drugs. [Online]; 2015;29(1):71–81. Disponible en: [DOI: 10.1007/s40263-014-0207-x](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0207-x).
18. Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French societal perspective. PLoS One. [Online]; 2016;11(3):e0150703. Disponible en: [DOI: 10.1371/journal.pone.0150703](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150703).
19. Institute For Clinical And Economic Review. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. [Online]; 2017. Disponible en: [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF\\_MS\\_Final\\_Report\\_030617.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf).
20. National Institute for Health and Care Excellence. Teriflunomide for treating. [Online]; 2014. Disponible en:



<https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669>.

21. Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada. Common Drug Review, Pharmacoeconomic Review Report, Teriflunomide. [Online]; 2014. Disponible en: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0350\\_Aubagio\\_PE\\_Report\\_e.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0350_Aubagio_PE_Report_e.pdf).
22. Ministerio de sanidad España,. Acuerdos de la reunion de la comision interministerial de precios de los medicamentos. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/20220707\\_ACUERDOS\\_CIPM\\_225.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/20220707_ACUERDOS_CIPM_225.pdf).
23. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Aubagio. [Online]; 2014. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/aubagio\\_version\\_anglaise\\_ct13125.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/aubagio_version_anglaise_ct13125.pdf).
24. Haute Autorité de Santé. AUBAGIO (térfiflunomide) - SEP récurrentes-rémittentes. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3330878/en/aubagio-teriflunomide-sep-recurrentes-remittentes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330878/en/aubagio-teriflunomide-sep-recurrentes-remittentes).
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Submission Status. [Online]; 2018. Disponible en: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr\\_SR0350\\_Aubagio.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0350_Aubagio.pdf).
26. Canada's Drug Agency L'agence des médicaments du Canada. Teriflunomide. [Online]; 2013. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/teriflunomide>.
27. The Pharamaceutical Benefits Scheme. Teriflunomide. [Online]; 2024. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/2898M>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Teriflunomid. [Online]; 2014. Disponible en: <https://www.g-ba.de/beschluesse/1949/>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5235/2022-01-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_D-700\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5235/2022-01-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_D-700_EN.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation. [Online]; 2014. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3271/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3271/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_ZD.pdf).
31. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Resolución 1279 EXENTA. [Online]; 2017. Disponible en:



[https://nuevo.leychile.cl/servicios/Consulta/Exportar?radioExportar=Normas&exportar\\_formato=pdf&nombrearchivo=Resolucion-1279-EXENTA\\_03-NOV-2017&exportar\\_con\\_notas\\_bcn=False&exportar\\_con\\_notas\\_originales=False&exportar\\_con\\_notas\\_al\\_pie=False&hddResultadoE](https://nuevo.leychile.cl/servicios/Consulta/Exportar?radioExportar=Normas&exportar_formato=pdf&nombrearchivo=Resolucion-1279-EXENTA_03-NOV-2017&exportar_con_notas_bcn=False&exportar_con_notas_originales=False&exportar_con_notas_al_pie=False&hddResultadoE).

32. Ministério da Saúde- CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. [Online].; 2019.. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio\\_pcdt\\_em\\_final.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_pcdt_em_final.pdf/view).
33. Ministério da Saúde- CONITEC. Betainterferonas 1a, Betainterferona 1b e Acetato de glatirâmer no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). [Online].; 2023.. Disponible en: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2021/monitoramento medicamentos primeira linha emrr.pdf/view>.
34. Canada's Drug Agency L'agence des médicaments du Canada. Teriflunomide. [Online]; 2013. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/teriflunomide>.