



Valladolid, a 30 de mayo de 2017

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE: ESTUDIO OBSERVACIONAL DE PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL CON FÁRMACOS ORALES DE PRIMERA LINEA: TERIFLUNOMIDA Y DIMETILFUMARATO

Autor:

Raquel Miguel Toquero

Tutor:

Nieves Téllez Lara

Servicio de Neurología, HCUV

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	1
<b>RESUMEN</b> .....	2
<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	2
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>KEY WORDS</b> .....	3
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	6
Muestra.....	6
Diseño del estudio.....	7
<b>RESULTADOS</b> .....	9
<b>DISCUSIÓN</b> .....	14
<b>CONCLUSIONES</b> .....	15
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	16
<b>ANEXOS</b> .....	17
Anexo 1: Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica...	17
Anexo 2: Conformidad de la dirección del centro.....	18
Póster.....	19

## RESUMEN

Teriflunomida y dimetil fumarato son dos fármacos orales recientemente aprobados como terapias modificadoras de la enfermedad (TME) de primera línea para la esclerosis múltiple, con una eficacia muy similar a las TME parenterales convencionales y la ventaja de una posología más cómoda. El objetivo de este estudio es describir la práctica clínica habitual con estos dos fármacos en nuestro centro. Se analizan la evolución clínico radiológica de los pacientes y la permanencia con el fármaco. RESULTADOS: Al año de comenzar el tratamiento oral, el 100% de los pacientes con dimetil fumarato y el 73% de los pacientes con teriflunomida que continuaban con el mismo, estaban libres de enfermedad ( $p < 0.05$ ). La proporción de abandonos fue inferior al 20%. CONCLUSIONES: Este estudio sugiere que teriflunomida y dimetil fumarato son efectivos en el tratamiento de las formas remitentes recurrentes de esclerosis múltiple y generalmente bien tolerados. Dimetil fumarato ha presentado mejores datos de efectividad en nuestra muestra de pacientes.

## PALABRAS CLAVE

Teriflunomida. Dimetil fumarato. Esclerosis múltiple. Terapias orales. Terapias modificadoras de la enfermedad.

## ABSTRACT

Teriflunomide and dimethyl fumarate are two recently approved oral drugs as first-line disease modifying therapies (DMT) for multiple sclerosis, with an efficacy very similar to conventional parenteral DMT and the advantage of more convenient administration. The objective of this study is to describe aspects related to safety and efficacy in clinical practice when these two drugs are used. We analyze the radiological and clinical evolution of the patients and the permanence with the drug. RESULTS: One year after starting oral treatment, 100% of the patients with dimethyl fumarate and 73% of patients with teriflunomide were free of disease activity ( $p < 0.05$ ). The dropout rate was less than 20%. CONCLUSIONS: This study suggests that teriflunomide and dimethyl

fumarate are effective and are generally well tolerated. Dimethyl fumarate has presented better effectiveness data in our sample of patients.

## **KEY WORDS**

Teriflunomide. Dimethyl fumarate. Multiple Sclerosis. Oral therapies. Disease-modifying therapies.

## **INTRODUCCIÓN** (1), (2)

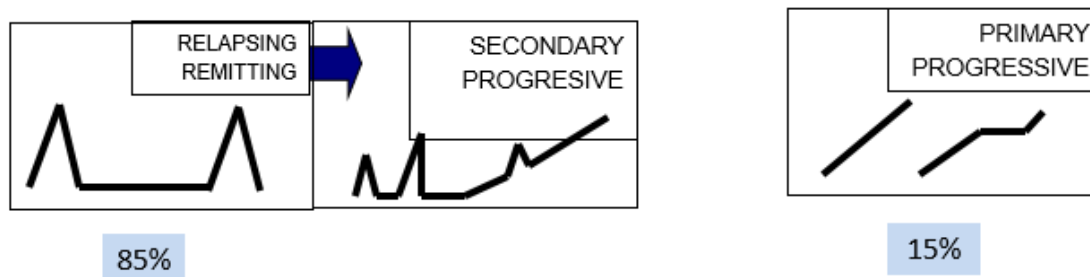
La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC). Se calcula que la padecen alrededor de dos millones de personas en todo el mundo, aunque su prevalencia varía notablemente según el área geográfica, siendo baja en zonas próximas al Ecuador y alta en el norte de América, Europa y Australia. Es más frecuente en mujeres (razón 2.5:1), y constituye la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, grupo poblacional donde se concentra especialmente su incidencia.

La enfermedad resulta de la interacción entre una genética de susceptibilidad y una serie de factores ambientales que aún no han sido totalmente establecidos. Juntos, desencadenan un proceso inflamatorio inmunomediado que provoca desmielinización, gliosis y degeneración neuronal, y condiciona discapacidad tanto física como cognitiva en el paciente.

Se trata de una enfermedad heterogénea respecto a manifestaciones clínicas, curso y evolución (figura 1) y respuesta al tratamiento. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de las lesiones inflamatorias en el SNC. El curso clínico típico, con el que debuta el 85% de los pacientes, es en brotes, es decir, empeoramientos bruscos de la clínica que revierten por completo (esclerosis múltiple recurrente-remitente, EMRR). El 15% restante tienen un curso primariamente progresivo (EMPP), en el que existe un deterioro progresivo sin brotes. La mitad de los pacientes con EMRR terminarán pasando a una fase secundariamente progresiva (EMSP) tras 20 años de evolución de la enfermedad. Se define como CIS (clinically isolated syndrome) un ataque clínico agudo de alteración neurológica sugestivo de esclerosis múltiple pero que no cumple criterios diagnósticos de la misma. La tasa de conversión de CIS a EMRR

a los 20 años es del 21% de los pacientes con una RM normal al inicio del estudio en comparación con el 82%, si hay una o más lesiones clínicamente silenciosas de la sustancia blanca en la RM (3).

**Figura 1.** Formas de evolución / Tipos de EM



Los tratamientos existentes para la EM no son curativos y sus objetivos engloban tres aspectos bien diferenciados:

- Tratamiento de los brotes: Acorta la duración del brote. Para ello utilizamos corticoides endovenosos u orales y en casos refractarios, plasmaféresis.
- Tratamiento modificador del curso de la enfermedad (TME): Reduce la tasa de brotes y la aparición de lesiones nuevas en SNC en la EMRR. Para ello utilizamos inmunosupresores e inmunomoduladores.
- Tratamiento sintomático individualizado para la clínica esfinteriana, la espasticidad, el dolor, etc

Hasta hace poco tiempo, todos los TME aprobados eran de administración parenteral, con el consiguiente impacto en la calidad de vida de los pacientes y el efecto negativo que esto suponía en la adherencia al tratamiento. En los últimos años, gracias al creciente conocimiento de las cascadas patogénicas implicadas en esta enfermedad, hemos asistido a la autorización de varios fármacos como TME, varios de ellos de administración oral. El primer fármaco oral aprobado para la EM fue el fingolimod, dentro del grupo de fármacos de segunda línea.

Dentro de la primera línea terapéutica, los dos fármacos orales aprobados son teriflunomida y dimetil fumarato.

La teriflunomida ejerce su acción inhibiendo una enzima mitocondrial (dihidrorotato deshidrogenasa, DHOD) necesaria para la síntesis *de novo* de pirimidinas en los linfocitos T, B, y otras células. Consiguió la aprobación de la FDA en el año 2012 y de la EMA en el 2013, y se administra una vez al día a dosis de 14 mg (4)

La eficacia de teriflunomida en monoterapia se demostró en dos estudios controlados con placebo, TEMSO y TOWER, que evaluaron dosis únicas diarias de teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con EMRR. En el ensayo TEMSO (5) (que incluyó a 1088 pacientes), teriflunomida redujo la tasa anualizada de brotes (ARR) un 31.2% en el grupo de 7 mg y un 31.5% en el grupo de 14 mg, en comparación con placebo, en un periodo de 108 semanas. En el ensayo TOWER (6), que incluyó a 1169 pacientes, se demostró un claro efecto de dosis: reducción de la AAR en un 36.3% en el grupo de 14 mg de teriflunomida y 22.3% en el grupo de 7 mg, frente a placebo.

Sus efectos adversos más comunes incluyen náuseas, diarrea, alopecia, neuropatía periférica, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, fracaso renal agudo e hipertensión. Está contraindicada durante el embarazo por pertenecer a la categoría X de la FDA.

El mecanismo de acción de dimetil fumarato parece ser la activación de factores de transcripción nucleares que resultan en una regulación de la respuesta al estrés oxidativo. Fue aprobado por la FDA en el año 2013 y por la EMA en 2014, y se administra dos veces al día a dosis de 240 mg cada 12h (4).

Se han realizado dos estudios en fase III aleatorizados, controlados con placebo, de dos años de duración, sobre dimetil fumarato en sujetos con EMRR. El primero de ellos fue el ensayo DEFINE (7), que incluyó 1234 sujetos, y el segundo fue el ensayo CONFIRM (8), con 1417 sujetos. En comparación con placebo, los sujetos tratados con dimetil fumarato presentaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en el criterio principal de valoración en cada estudio: proporción de sujetos con recaídas a los 2 años en el ensayo DEFINE (27% con dimetil fumarato 240 mg dos veces al día frente a 46% con placebo), y tasa anualizada de brotes a los 2 años en el ensayo CONFIRM (0.22 con dimetil fumarato 240 mg dos veces al día frente a 0.40 con placebo).

Los efectos adversos más comunes de este fármaco son los problemas gastrointestinales, enrojecimiento facial, linfopenia y elevación de enzimas hepáticas.

### Justificación del estudio

La incorporación de estas dos moléculas al arsenal terapéutico en EM ha hecho que pasemos de tener cuatro fármacos aprobados en primera línea, a tener seis: interferón beta 1b (sc), interferón beta 1a (im o sc), peginterferón beta 1a (sc), acetato de glatirámico (sc), teriflunomida (vo) y dimetil fumarato (vo). Por lo tanto, hemos pasado a incrementar la complejidad en la toma de decisiones a la hora de elegir un fármaco. No disponemos de marcadores que nos ayuden en esta selección y generalmente, esta se hace en base a temas relacionados con la experiencia y la conveniencia, porque la eficacia del fármaco está ya demostrada en ensayos clínicos. Sin embargo, se sabe que una cosa es el escenario ideal del ensayo y otra cosa es el escenario real, de la práctica clínica habitual, donde las características de los pacientes a menudo difieren de las de los incluidos en los ensayos clínicos. Por este motivo nos hemos planteado analizar la respuesta en nuestra práctica clínica habitual con estas dos drogas introducidas recientemente en nuestra rutina asistencial y confirmar que los datos de efectividad y seguridad y tolerabilidad se ajustan a los esperados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Muestra

Se incluyeron todos aquellos pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple, en seguimiento por la unidad de patología desmielinizante del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), que habían recibido teriflunomida o dimetil fumarato en algún momento de su evolución. Estos pacientes podían haber estado previamente con un fármaco inyectado, o haber iniciado el oral como primera opción (naïve).

## Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional en el que se realizó un análisis retrospectivo de datos de las historias clínicas de pacientes seguidos longitudinalmente.

Con este propósito, se diseñó una base de datos donde se recogieron de forma codificada datos referentes a: características sociodemográficas, tipo de esclerosis múltiple, fecha del primer brote, número de brotes en el año previo al inicio del tratamiento oral, puntuación EDSS previa al inicio del tratamiento oral, fecha de inicio del fármaco oral y terapias modificadoras de la enfermedad anteriormente empleadas.

En aquellos pacientes que habían completado al menos 12 meses de tratamiento oral, se recogió también el número de brotes, la puntuación EDSS y el número de lesiones activas en resonancia magnética a los 12 meses de tratamiento con dicho fármaco. Asimismo, en aquellos pacientes que habían abandonado el tratamiento, se recogió también el motivo de abandono.

Se consideraron parámetros de actividad clínica los brotes y la progresión de la discapacidad. Los brotes se definieron como síntomas neurológicos nuevos de más de 24 horas de duración. La progresión de la discapacidad se definió como un incremento de uno o más puntos en la escala de disfunción neurológica EDSS (Expanded Disability Status Scale) (figura 2) (9). Como parámetro de actividad radiológica se tomó el número de lesiones activas (captantes de gadolinio) en la RM cerebral realizada a los 12 meses del inicio del tratamiento oral. Finalmente, como parámetro global de actividad de la enfermedad, se empleó una combinación de los parámetros: brotes, progresión de la enfermedad y lesiones activas en RM cerebral; utilizando el concepto de NEDA (No Evidence of Disease Activity”) para expresar la ausencia de actividad de la enfermedad. Este término, inicialmente introducido en oncología, nos informa del estado ideal de la enfermedad, allí donde sería deseable llegar. Es un concepto mucho más exigente que el análisis aislado de los brotes o la discapacidad o la actividad radiológica de forma aislada.



El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v. 23.0. Los datos se expresaron como porcentaje o media  $\pm$  desviación estándar. Para comparación de medias entre grupos utilizamos test T-student. Para la comparación de variables categóricas entre grupos utilizamos el test chi-cuadrado. El nivel de significancia estadística se situó en  $p < 0,05$ .

**Figura 2:** Expanded Disability Status Scale (EDSS)

0	Normal neurologic exam
1.0	No disability, minimal signs in one functional system
1.5	No disability, minimal signs in more than one functional system
2.0	Minimal disability in one functional system
2.5	Minimal disability in two functional systems
3.0	Moderate disability in one functional system, or mild disability in three or four functional systems though fully ambulatory
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in three or four functional systems
4.0	Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability. Able to walk without aid or rest some 500 meters
4.5	Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance, characterized by relatively severe disability. Able to walk without aid or rest for some 300 meters
5.0	Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to preclude full daily activities (e.g. to work full day without special provisions)
5.5	Ambulatory without aid or rest for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities
6.0	Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, or brace) required to walk about 100 meters with or without resting
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches, or braces) required to walk about 20 meters without resting
7.0	Unable to walk beyond about 5 meters even with aid. Essentially restricted to a wheelchair. Wheels self in standard wheelchair and transfers alone. Active in wheelchair about 12 hours a day
7.5	Unable to take more than a few steps. Restricted to wheelchair. May need aid to transfer. Wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day. May require a motorized wheelchair
8.0	Unable to walk at all, essentially restricted to bed, chair or wheelchair but may be out of bed much of the day. Retains many self-care functions. Generally has effective use of the arms
8.5	Essentially restricted to bed much of the day. Has some effective use of arm(s). Retains some self-care functions
9.0	Helpless bed patient. Can communicate and eat
9.5	Totally helpless bed patient. Unable to communicate effectively or eat/ swallow
10	Death due to Multiple Sclerosis

## RESULTADOS

### Información descriptiva de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 49 pacientes, 33 de los cuales (67.3%) habían recibido teriflunomida y 16 (32.7%) dimetil fumarato. Sus características basales demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1.

La proporción de mujeres fue del 77.6% (38/49) frente al 22.4% de hombres (11/49). El 10.2% (5/49) respondían a criterios de CIS, mientras que el 89.8% (44/49) tenía diagnóstico de EMRR. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 19 años, presentaban una puntuación media en la EDSS de 2 puntos y un número medio de brotes el año previo de 0.7. El 71.4% había recibido otras terapias modificadoras de la enfermedad, siendo la media de tratamientos previos de 1 (rango 0-3).

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes

Todos los pacientes (n=49)	
<b>Edad (años)</b>	
Media	42.8 ± 9.8
Rango	25-60
<b>Sexo</b>	
Mujer	38 (77.6%)
Hombre	11 (22.4%)
<b>Fenotipo clínico de EM</b>	
CIS	5 (10.2%)
EMRR	44 (89.8%)
<b>Duración de enfermedad (años)</b>	
Media	19.1 ± 7.2
Rango	1.3-31.9
<b>Puntuación EDSS</b>	
Media	2.0 ± 1.5
Rango	0-6
<b>Número de brotes 12 m antes</b>	
Media	0.7 ± 0.7
Rango	0-2
<b>Naïve</b>	
Sí	14 (28.6%)
No	35 (71.4%)

<b>Nº tratamientos previos</b>	
Media	1 ± 0.6
Rango	0-3
<b>Fármaco oral</b>	
TFN	33 (67.3%)
DMF	16 (32.7%)

*EM*: esclerosis múltiple. *CIS*: síndrome clínico aislado. *EMRR*: esclerosis múltiple recurrente-remitente. *EDSS*: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke. *TFN*: teriflunomida. *DMF*: dimetil fumarato.

**Tabla 2.** Características basales de los pacientes que están ≥ 12 m y los que están < 12 m en tratamiento con un oral

	< 12 meses (n=8)	≥ 12 meses (n=41)	p
<b>Edad (años)</b>			
Media	41.9 ± 6.0	43.0 ± 10.7	0.738
<b>Sexo</b>			
Mujer	8 (100%)	30 (73%)	0.096
Hombre	0 (0%)	11 (27%)	
<b>Fenotipo clínico de EM</b>			
CIS	0 (0%)	5 (12%)	0.297
EMRR	8 (100%)	36 (88%)	
<b>Duración de enfermedad (años)</b>			
Media	8.5 ± 5.9	10.5 ± 7.5	0.428
<b>Puntuación EDSS</b>			
Media	1.50 ± 1.15	2.10 ± 1.53	0.252
<b>Número de brotes 12 m antes</b>			
Media	0.50 ± 0.52	0.74 ± 0.76	0.360
<b>Nº tratamientos previos</b>			
Media	0.7	1	0.279

*EM*: esclerosis múltiple. *CIS*: síndrome clínico aislado. *EMRR*: esclerosis múltiple recurrente-remitente. *EDSS*: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke.

**Tabla 3.** Características basales de los pacientes con cada fármaco

	TFN (n=33)	DMF (n=16)	p
<b>Edad (años)</b>			
Media	43.0 ± 9.4	42.3 ± 11.0	0.819
<b>Sexo</b>			
Mujer	25 (76%)	13 (81%)	0.666
Hombre	8 (24%)	3 (19%)	
<b>Fenotipo clínico de EM</b>			
CIS	3 (9%)	2 (12.5%)	0.712
EMRR	30 (91%)	14 (87,5%)	
<b>Duración de enfermedad (años)</b>			
Media	10.9 ± 7.8	8.6 ± 5.5	0.299
<b>Puntuación EDSS</b>			
Media	1.94 ± 1.42	2.0 ± 1.62	0.785
<b>Número de brotes 12 m antes</b>			
Media	0.63 ± 0.71	0.81 ± 0.75	0.400
<b>Nº tratamientos previos</b>			
Media	1.0 ± 0.8	0.9 ± 0.9	0.902
<b>Tiempo en tto con oral (meses)</b>			
Media	24.8 ± 13.9	21.2 ± 4.8	0.321

*EM*: esclerosis múltiple. *CIS*: síndrome clínico aislado. *EMRR*: esclerosis múltiple recurrente-remitente. *EDSS*: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke. *TFN*: teriflunomida. *DMF*: dimetil fumarato.

En la comparación de los pacientes que permanecieron con el fármaco 12 meses o más vs los que abandonaron el tratamiento antes de los 12 meses (tabla 2), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables analizadas, por lo que podemos afirmar que son grupos comparables. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable en la comparación de los pacientes que habían recibido un oral vs los que habían recibido el otro (tabla 3), por lo que podemos decir que ambos grupos son equiparables.

## Datos de efectividad

Tras 12 meses de tratamiento con el fármaco oral, se evaluó la actividad de la enfermedad en base a criterios clínicos y radiológicos, y se compararon los resultados de ambos fármacos.

En cuanto al número de brotes, en el grupo de pacientes con teriflunomida se observó una reducción desde  $0.63 \pm 0.71$  brotes de media en los 12 meses previos al comienzo del oral a  $0.24 \pm 0.58$  en los 12 meses posteriores. En el grupo de pacientes con dimetil fumarato, la reducción fue de  $0.81 \pm 0.75$  brotes de media en los 12 meses previos a  $0.20 \pm 0.78$  en los 12 meses posteriores al comienzo del mismo.

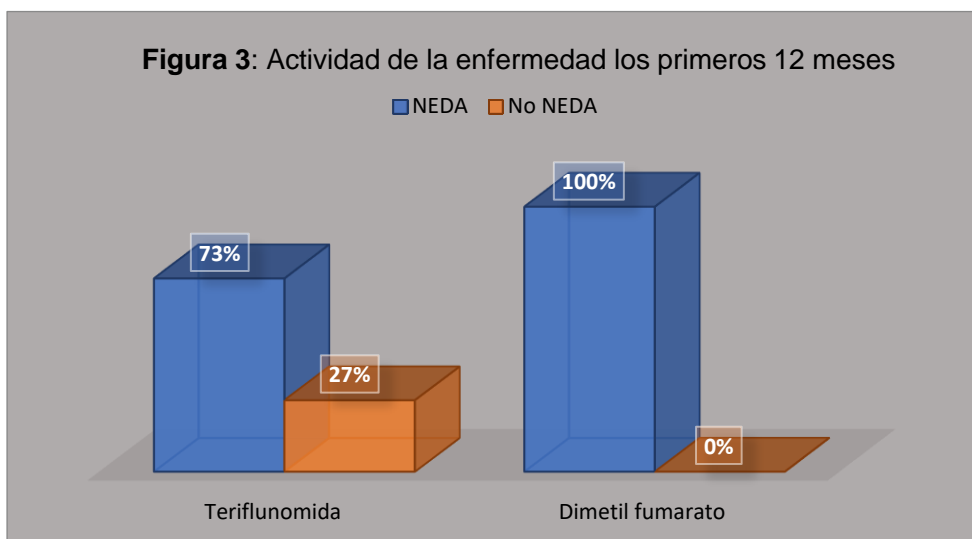
En lo referente a la discapacidad, en el grupo que tomaba teriflunomida, la puntuación EDSS media al año respecto a la basal empeoró 0.05 puntos (no considerado como progresión de la discapacidad), mientras que en el grupo de pacientes con dimetil fumarato mejoró 0.2 puntos.

Finalmente, se evaluó la presencia o ausencia de NEDA (“no evidence of disease activity”). Para ser incluidos en este último análisis, los pacientes debían cumplir el criterio de tener hecha una RM cerebral a los 12 meses de inicio del tratamiento ( $n=36$ ), siendo excluidos aquellos en los que, estando tramitada, aún no había sido realizada. Los resultados se muestran en la tabla 4 y la figura 3. Se observó que 14 de los 14 pacientes del grupo de dimetil fumarato estaban libres de enfermedad (NEDA), mientras que en el grupo de teriflunomida, de un total de 22 pacientes, 16 pacientes estaban libres de enfermedad. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), en beneficio del dimetil fumarato.

**Tabla 4.** Características de actividad de la enfermedad en pacientes que completaron 12 meses de tratamiento y que tienen RM cerebral ( $n=36$ )

	TFN	DMF	p
NEDA a los 12 m			
Sí	16 (73%)	14 (100%)	0.032
No	6 (27%)	0 (0%)	

*NEDA* (“no evidence of disease activity”): ausencia de brotes, ausencia de progresión de la discapacidad y ausencia de lesiones activas en la RM. *TFN*: teriflunomida. *DMF*: dimetil fumarato



*NEDA* (“no evidence of disease activity”): ausencia de brotes, ausencia de progresión de la discapacidad y ausencia de lesiones activas en la RM.

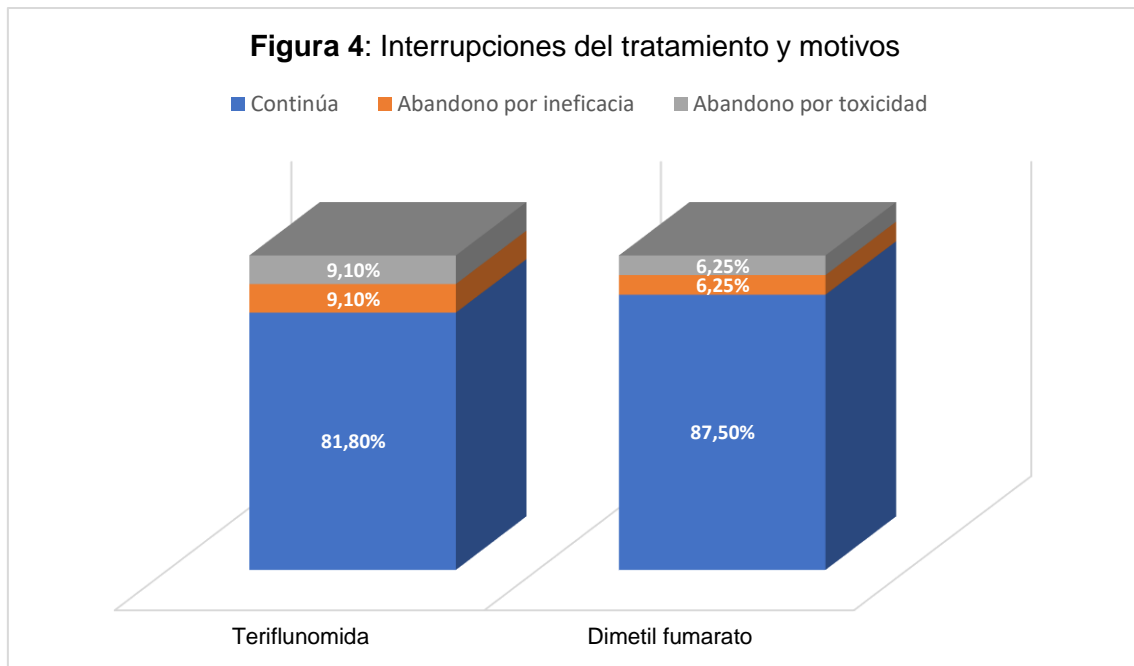
### Datos de seguridad

Los resultados del análisis de tolerabilidad/seguridad de los dos fármacos se muestran en la tabla 5 y la figura 4. De los 33 pacientes que comenzaron tratamiento con teriflunomida, 3 abandonaron por efectos secundarios y 3 por ineficacia. Y de los 16 pacientes que comenzaron con dimetil fumarato, hubo un abandono por efectos secundarios y otro por ineficacia. No hay diferencia significativa en la proporción de abandonos con un fármaco y con el otro.

**Tabla 5.** Interrupciones del tratamiento y motivos.

	TFN (n=33)	DMF (n=16)	p
<b>Frecuencia de abandono</b>	6 (18.2%)	2 (12.5%)	0.135
<b>Motivo de abandono</b>			
Ineficacia	3 (50%)	1 (50%)	
Toxicidad	3 (50%)	1 (50%)	

TFN: teriflunomida. DMF: dimetil fumarato



## DISCUSIÓN

La aparición de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad para la esclerosis múltiple remitente-recurrente hace que el manejo de esta enfermedad haya aumentado en complejidad. Por un lado, el objetivo que nos planteamos para nuestros pacientes va actualmente más allá de la simple reducción de la tasa de brotes, hacia un parámetro más exigente: el estado “libre de enfermedad” (NEDA: no evidence of disease activity), que integra ausencia de actividad clínica y radiológica (10), (11). Este parámetro no se utiliza como variable resultado en los ensayos clínicos, pero resulta un buen objetivo terapéutico en la práctica clínica.

Por otro lado, tenemos más fármacos donde elegir. Recientemente se han desarrollado y aprobado dos terapias orales de primera línea, los citados teriflunomida y dimetil fumarato, tras haber demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados. El presente estudio tiene la finalidad de completar la información obtenida mediante dichos ensayos, estableciendo en qué medida se cumplen, en condiciones reales, las expectativas obtenidas en condiciones ideales. En este tipo de estudios, los datos de efectividad y seguridad pueden variar con respecto a los observados en ensayos clínicos, porque las características de los pacientes incluidos no siempre son idénticas a las de los

pacientes de los ensayos, y por el mayor tiempo de seguimiento. No obstante, nuestros resultados se ajustan a los esperados según ensayos clínicos.

En nuestra muestra, un 83.7% de los pacientes que comenzaron con terapia oral modificadora de la enfermedad continuaban con el tratamiento a los 12 meses. De los mismos, en el mes 12, se mantenían libres de enfermedad el 73% de los pacientes con teriflunomida y el 100% de los pacientes con dimetil fumarato ( $p < 0.05$ ), concluyendo que el dimetil fumarato es más efectivo que la teriflunomida para conseguir el estado “libre de enfermedad”. No existen estudios *Head to Head* que permitan comparar la eficacia de los dos fármacos de forma directa, así que este tipo de estudios post comercialización son la única herramienta de que de la que vamos a disponer para averiguar esta información.

El restante 16,3% de los pacientes abandonó el tratamiento antes de completar 12 meses. El 50% de estos pacientes lo abandonó por ineficacia y el 50% por toxicidad, considerándose en general ambos fármacos bien tolerados. No se observó diferencia significativa en la proporción de abandonos ni en el motivo de abandono entre el grupo de pacientes con teriflunomida y el grupo de pacientes con dimetil fumarato, de modo que se concluye que la seguridad de los dos fármacos es equiparable.

Limitaciones: pequeño tamaño de la muestra. Los resultados podrían variar al aumentar el tamaño muestral.

Como apunte final, queremos resaltar la necesidad de desarrollar algoritmos para ayudar a médicos y pacientes a decidir sobre el tratamiento óptimo desde la primera etapa de la EM. Esto solo puede conseguirse con más investigación.

## CONCLUSIONES

1. En la práctica clínica habitual, tanto teriflunomida como dimetil fumarato son fármacos efectivos para lograr el control clínico y radiológico de la enfermedad.
2. El dimetil fumarato resulta más efectivo que la teriflunomida para conseguir el estado “libre de enfermedad”.
3. Ambos fármacos son mayoritariamente bien tolerados.

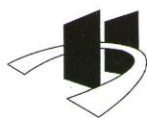


## BIBLIOGRAFÍA

1. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015 July 16; 3(7):545-555.
2. Finkelsztejn A. Multiple sclerosis: Overview of Disease-Modifying Agents. *Perspectives in Medicinal Chemistry* 2014; 6:65-72.
3. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med*. December 2016;16(Suppl 6):s53-s59.
4. Du Pasquier RA, Pinschewer DD, Merkler D. Immunological Mechanism of Action and Clinical Profile of Disease-Modifying Treatments in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Jun;28(6):535-58
5. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2011; 365:1293-303.
6. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13:247-56.
7. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2012; 367:1098-1107.
8. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2012; 367:1087-97.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
10. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4:329-333.
11. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010 April 27;74 Suppl 3:S3-7.

## ANEXOS

### Anexo 1: Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del área de salud.



#### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 23 de marzo de 2017

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 23 de marzo de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 17-628 TFG	FÁRMACOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	I.P.: NIEVES TELLEZ EQUIPO: RAQUEL MIGUEL ROQUERO NEUROLOGÍA RECIBIDO: 13-03-2017
------------------	--	--

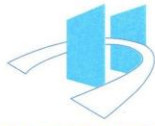
A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIC Área de Salud Valladolid Este –  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,  
47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077

## Anexo 2: Conformidad de la dirección del centro.



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO  
Avda. Ramón y Cajal, 3  
Telf. 983 42 00 00  
47003 - VALLADOLID



### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

**Don Francisco Javier Vadillo Olmo,**  
Director Gerente del  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 17-628 TFG	FÁRMACOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	I.P.: NIEVES TELLEZ EQUIPO: RAQUEL MIGUEL ROQUERO NEUROLOGÍA RECIBIDO: 13-03-2017

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIC Área Valladolid Este en su sesión del 23-03-2017.

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 23 de marzo de 2017

EL DIRECTOR GERENTE

D. Francisco Javier Vadillo Olmo



## Esclerosis múltiple (EM): Estudio observacional con fármacos orales de primera línea: teriflunomida y dimetil fumarato



Autor: Raquel Miguel Toquero. Tutor: Nieves Téllez Lara  
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)



### INTRODUCCIÓN

Teriflunomida (TFN) y dimetil fumarato (DMF) son fármacos recientemente aprobados para la esclerosis múltiple como terapias modificadoras de la enfermedad (TME) de primera línea. A una eficacia muy similar a la de las TME parenterales convencionales, le suman las ventajas de la posología oral.

#### OBJETIVO DEL ESTUDIO

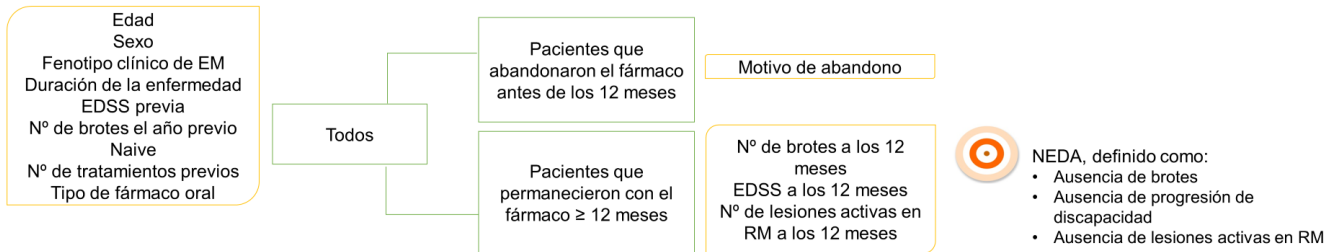
Describir la práctica clínica habitual con estos dos fármacos en nuestro centro, evaluando parámetros de efectividad y tolerancia.

### MATERIAL Y MÉTODOS

**Muestra:** Todos los pacientes en seguimiento por la ud. de patología desmielinizante del HCUV, que habían recibido TFN o DMF en algún momento de su evolución (n=49).

**Diseño del estudio:** Observacional. Se realizó un análisis retrospectivo de datos de historias clínicas.

#### Variables analizadas:

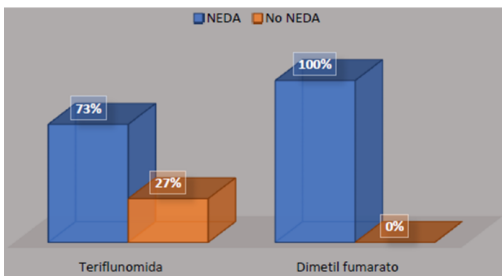


### RESULTADOS

**Características basales:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable entre los pacientes que habían recibido un oral vs los que habían recibido el otro.

**Fig 1 y 2.** Actividad de la enfermedad en pacientes que completaron 12 meses de tratamiento y tenían RM cerebral (n=36). Nivel de significación estadística p<0.05. **NEDA:** No evidence of disease activity.

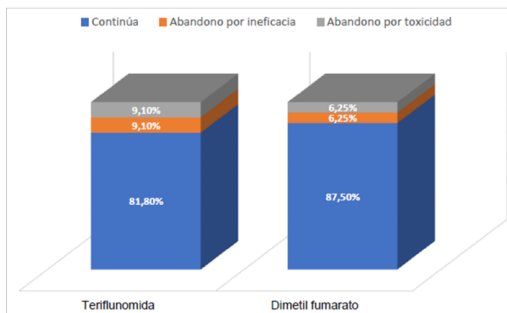
	TFN (n=22)	DMF (n=14)	P
<b>NEDA a los 12 m</b>			
Sí	16 (73%)	14 (100%)	0.032
No	6 (27%)	0 (0%)	



Al año de comenzar el tratamiento oral, el 100% de pacientes con DMF y el 73% de pacientes con TFN que continuaban con el mismo estaban libres de enfermedad ("NEDA") (p=0.032).

**Fig 3 y 4.** Interrupciones del tratamiento y motivos (n=49). Nivel de significación estadística p<0.05.

	TFN (n=33)	DMF (n=16)	p
<b>Frecuencia de abandono</b>	6 (18.2%)	2 (12.5%)	0.135
<b>Motivo de abandono</b>			
Ineficacia	3 (50%)	1 (50%)	
Toxicidad	3 (50%)	1 (50%)	



El 16.3% de los pacientes abandonó el tratamiento antes de 12 meses (50% por ineficacia y 50% por toxicidad).

No hay diferencias significativas en la proporción ni en el motivo de abandono entre los dos fármacos.

### CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

1. En la práctica clínica habitual, tanto teriflunomida como dimetil fumarato son efectivos para lograr el control clínico y radiológico de la enfermedad.
2. Dimetil fumarato resulta más efectivo que teriflunomida para conseguir el estado "libre de enfermedad"
3. Ambos son mayoritariamente bien tolerados.

El manejo de la EM ha aumentado en complejidad: 1) NEDA: objetivo más exigente de control de la enfermedad. 2) Necesidad de desarrollar algoritmos para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

### BIBLIOGRAFÍA

Finkelsztejn A. Multiple sclerosis: Overview of Disease-Modifying Agents. *Perspectives in Medicinal Chemistry* 2014; 6:65-72.  
Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med*. December 2016;16(Suppl 6):s53-s59.  
Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010 April 27;74 Suppl 3:S3-7.