

# PEGINTERFERÓN beta 1a

## Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Área Sanitaria IV  
31-01-2017

ISBN: 978-84-608-9426-1

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	2
3.1 Área descriptiva del medicamento (1) .....	2
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	5
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA (1) .....	8
4.1 Mecanismo de acción. ....	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	9
4.5 Farmacocinética.....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....	10
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada. ....	10
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	10
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	11
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	15
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	19
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	19
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	19
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	19
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	21
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	21
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	21
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	22
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	23
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales (1) .....	23
7. AREA ECONÓMICA .....	27
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental .....	27
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	28
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	28
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	28
10. BIBLIOGRAFÍA .....	29

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:** Peginterferón beta-1a

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente.

**Autores / Revisores:** Eva Lázaro López / Lucía Velasco Rocés y Ana Iglesias Carbajo.

**Tipo de informe:** Actualizado tomando como base el Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Fecha: junio de 2016.

**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN**

**Justificación de la solicitud:** Informe elaborado a petición CURMP.

**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento (1)**

**Nombre genérico:** Peginterferón beta-1a solución inyectable en jeringa precargada.

**Nombre comercial:** Plegridy®

**Laboratorio:** Biogen Idec, Ltd.

**Grupo terapéutico:** Denominación: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; inmunoestimulantes; interferones, código ATC: L03AB13

**Vía de administración:** Subcutánea

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Información de registro:** Centralizado

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL -7,5 % + IVA
Peginterferón beta-1a 63 mcg en 0,5 mL jeringa precargada +	1	704870.1	509,99€
Peginterferón beta-1a 94 mcg en 0,5 mL jeringa precargada (Envase para inicio)	1		
Peginterferón beta-1a 63 mcg en 0,5 mL pluma precargada +	1	704870.1	509,99€
Peginterferón beta-1a 94 mcg en 0,5 mL pluma precargada (Envase para inicio)	1		
Peginterferón beta-1a 125 mcg en 0,5 mL jeringa precargada	2	704872.5	812,09€
Peginterferón beta-1a 125 mcg en 0,5 mL pluma precargada	2	704873.2	812,09€

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

Descripción del problema de salud (2)	
Definición	Enfermedad crónica, inflamatoria, impredecible, desmielinizante del sistema nervioso central, caracterizada por presentar placas (áreas) de tejido endurecido en el cerebro o en la médula espinal que ocasiona trastornos sensoriales y del control muscular.
Principales manifestaciones clínicas	Generalmente se manifiesta con una disfunción neurológica que abarca trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, parestesias, espasticidad, fatiga, trastornos sensitivos, problemas urinarios, y deterioro cognitivo leve.
Incidencia y prevalencia	La prevalencia de afectados en España se sitúa alrededor de los 46.000 casos. Las mismas cifras indican que el 70% de las pacientes son mujeres, mientras que el 30% restante son hombres. Actualmente se sabe que la incidencia de la EM es de 4 a 8 casos por cada 10.000 habitantes. (3)
Evolución / Pronóstico	Puede evolucionar a una fase progresiva caracterizada por una degeneración neurológica con o sin brotes añadidos.
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR): con exacerbaciones claramente definidas con recuperación total o con secuelas residuales y sin progresión de la enfermedad durante el periodo entre exacerbaciones</li> <li>- esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP): se alternan exacerbaciones y remisiones con progresión gradual de la enfermedad</li> <li>- esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP): con progresión de la enfermedad desde el inicio sin exacerbaciones claras</li> <li>- esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR): con progresión de la enfermedad desde el inicio y exacerbaciones claras</li> </ul> <p>Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin brotes (episodios agudos de disfunción neurológica, considerados la expresión clínica de las lesiones inflamatorias agudas).</p>
Carga de la enfermedad	No se dispone de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad. La evolución es sumamente variada e imprevisible. En la mayoría de los pacientes, sobre todo cuando la EM comienza con una neuritis óptica, las remisiones pueden durar desde meses a más de 10 años. Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo los hombres de mediana edad, al inicio de la enfermedad tienen ataques frecuentes y quedan rápidamente incapacitados. La esperanza de vida disminuye sólo en los casos muy graves.

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

A continuación se clasifican los fármacos utilizados para EMRR según la evidencia clínica en cuanto a su eficacia. La calidad de la evidencia está estratificada según las directrices del grupo de trabajo GRADE. Los datos se han obtenidos de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con Esclerosis Múltiple de la Agencia de Información, Evaluación y Calidad de Salud del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya (2).

#### **INTERFERÓN BETA:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, el IFN beta (INFB) ha mostrado eficacia en la reducción de la tasa de recaídas a los 2 años de tratamiento (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998 y PRISMS4 2001). Los ensayos mostraron una reducción del número de pacientes que presentaron incremento de la discapacidad a los 2 años (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998). No obstante, hay importantes pérdidas de seguimiento y si se analizaran los resultados de los pacientes que abandonaron los diferentes ensayos, el efecto del IFN en la reducción del número de pacientes con progresión desaparecería. Cabe señalar que no existen indicadores válidos de respuesta al tratamiento observándose gran variabilidad interindividual tanto en la respuesta como en el curso de la enfermedad.

#### **ACETATO DE GLATIRÁMERO:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada:** En los pacientes con EMRR, el tratamiento con Acetato de Glatirámero (AG) en comparación con placebo mostró una reducción significativa en el número de brotes o recaídas y en el porcentaje de pacientes libres de brotes, así como una disminución en la media de la puntuación de la EDSS (Expanded Disability Status Scale). No obstante, no se modificó el riesgo de progresión de la enfermedad a los 24 ni a los 35 meses.

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG comparado con IFN beta-1a no mostró diferencias significativas en el tiempo hasta el primer brote, ni en el número y volumen de lesiones activas en T2 o en el volumen de lesiones que realzan con gadolinio. Los pacientes tratados con IFN beta-1a tuvieron significativamente un menor número de lesiones que realzaron con gadolinio.

El AG comparado con IFN beta-1b tampoco mostró diferencias en la tasa anual de recaídas, ni en el porcentaje de pacientes libres de recaídas o en la progresión de la discapacidad a los 2 años. Sí se detectaron diferencias a favor de IFN beta-1b en el número acumulado de nuevas lesiones en T2, así como en el cambio de volumen de lesiones en T2 y en el volumen de lesiones que realzaron con gadolinio.

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG mostró una mayor proporción de nuevas lesiones cerebrales en el primer año que evolucionaron a agujeros negros a los 2 años comparado con IFN beta-1b a dosis de 500 mcg, sin diferencias para la dosis de 250 mcg.

#### **NATALIZUMAB:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada/alta:** En los pacientes con EMRR, el natalizumab a una dosis de 300 mg cada 4 semanas redujo el número de pacientes que tuvieron al menos una recaída durante los 2 años de tratamiento y el número de pacientes que progresaron a los 2 años, en comparación con el placebo. El tratamiento con natalizumab también disminuyó el número de pacientes que mostraron una lesión que realza con gadolinio y la carga lesional en T2.

**FINGOLIMOD:** Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

**Calidad moderada:** En pacientes con EMRR, fingolimod a dosis de 1,25 y 0,5 mg vía oral ha mostrado una menor tasa anual de recaídas y un porcentaje mayor de pacientes sin recaídas, así como un mayor porcentaje de pacientes libres de progresión a los 24 meses, en comparación con placebo. Respecto al efecto en la inflamación medida por Resonancia Magnética, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio y en el porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o aumentadas.

**Calidad moderada:** Comparado con IFN beta-1a, fingolimod oral presentó una menor tasa anual de recaídas y un porcentaje mayor de pacientes sin recaídas a los 12 meses. No hubo diferencias en relación con el porcentaje de pacientes sin progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, aunque sí se observaron variaciones en las puntuaciones EDSS y MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Asimismo, se encontraron diferencias en el número de lesiones que realzan con gadolinio y en el número de lesiones nuevas o que aumentan de volumen; así como en el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio para ambas dosis y en porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o que aumentaron de volumen, solo para fingolimod 0,5 mg.

En el Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple (2013) (18).

Los IFN- $\beta$  1a im (Avonex®), sc (Rebif®) y 1 b (Betaferón®) y el acetato de glatirámico (AG) (Copaxone®) cuentan con recomendación de grado A basada en estudios de nivel I para reducir la frecuencia de las recaídas en la EM recidivante remitente (EMRR), publicados entre 1993 y 1998. Por ello cuentan con la indicación de la EMA y otras agencias reguladoras. Hoy se acepta que el paciente a tratar ha de tener más de 16 años, una EMRR activa, una EDSS inferior a 5,5 (capaz de caminar 100 metros sin detenerse y sin ayuda) y no debe presentar ninguna de las contraindicaciones, como embarazo, lactancia, enfermedad sistémica grave, alergia a la albúmina humana y depresión con ideación suicida. El grado A de recomendación sobre la base de ensayos clínicos de nivel I existe asimismo para natalizumab (Tysabri®) y fingolimod (Gilenya®), ensayos efectuados frente a placebo o comparador activo. Sin embargo, debido al perfil de seguridad de estos 2 fármacos, la EMA restringió su uso al tratamiento inicial de casos de EMRR de inicio agresivo, con rápido deterioro de función neurológica y evidencia de actividad inflamatoria, dejando sus otras indicaciones para fracaso de los medicamentos de primera elección (IFN- $\beta$  y AG).

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

En la tabla siguiente se exponen las alternativas disponibles para la misma indicación:

Tabla 3. Características comparadas con otros medicamentos similares

Nombre	TERIFLUNOMIDA (5)	DIMETILFUMARATO (6)	ALEMTUZUMAB (4)	NATALIZUMAB (7)	FINGOLIMOD (8)	INTERFERÓN β1B (9)	INTERFERÓN β1A		PEGINTERFERÓN β1A (1)	ACETATO DE GLATIRAMERO (12)
<b>Presentación</b>	AUBAGIO® 14 mg comprimidos recubiertos con película	TECFIDERA® 120mg y 240mg cápsulas duras gastroresistentes	LEMTRADA® 12 mg en 1,2 ml (10 mg / ml) solución para infusión	TYSABRI® 300 mg solución para perfusión	GILENYA® 0,5 mg cápsulas duras	BETAFERON®/ EXTAVIA® 8MUI (250mcg) jeringas	REBIF® 44 y 22 mcg jeringas (10)	AVONEX® 6MUI (30mcg) jeringas (11)	PLEGRIDY® 125mcg jeringa precargada	COPAXONE® jeringas
<b>Posología</b>	14 mg/día	Dosis inicio: 120mg/12h Dosis mantenimiento: 240mg/12h	12 ó 24 mg/24 h durante 5 días en el mes 0 y 12 ó 24mg/24h durante 3 días en el mes 12	300 mg /4 semanas	0,5 mg/día	Dosis inicio: 2MUI/días 1,3,5 Dosis mantenimiento: 8MUI/48 horas	22-44 mg 3 veces a la semana	30mcg/semana.	125 mcg/ 2 semanas	20 mg/día
<b>Indicación en FT</b>	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante	Tratamiento de pacientes adultos con formas recidivantes de esclerosis múltiple	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) con enfermedad activa definida por rasgos clínicos o de imagen	Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en EMRR muy activa para: • Pacientes adultos mayores 18 años con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o con AG  • Pacientes adultos mayores 18 años con EMRR grave de evolución rápida.	Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en pacientes con EMRR muy activa para: • Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos una terapia modificadora de la enfermedad • Pacientes con EMRR grave de evolución rápida.	Indicado en EMRR en: - Pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 2 años.  -Pacientes con un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si fue lo bastante grave como para requerir corticoides intravenosos.  -Pacientes con EMSP activa evidenciada con brotes.	Indicado en:  -EMRR o EMSP en brotes (al menos 2 brotes en los últimos 2 años).  -No en EMSP sin brotes activos	Indicado en EMRR en:  - pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 3 años sin evidencia de progresión continua en ese periodo.  - Pacientes con un único episodio desmielinizante con un proceso inflamatorio activo si es lo bastante grave como para requerir corticoides intravenosos.	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante	Indicado en:  - para reducir la frecuencia de recaídas en pacientes con EMRR (al menos 2 brotes en últimos 2 años)  -Paciente con primer episodio clínico bien definido con riesgo de EM clínicamente definida  -No en EM progresiva
<b>Vía administración</b>	Oral	Oral	i.v.	i.v.	Oral	s.c.	s.c.	i.m. rotando el lugar de inyección	s.c.	s.c.

<b>Eventos adversos</b>	Aumento de ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas, y parestesia. Infecciones tracto respiratorio y urinario.	Enrojecimiento, dolor abdominal, diarrea y náuseas.	Náuseas, infección, fatiga, linfopenia y leucopenia. Efectos secundarios relacionados con la infusión (dolor de cabeza, enrojecimiento, náuseas, urticaria, rash, prurito, febrícula), alteraciones glándula tiroides (incluyendo la glándula hiperactiva o poco activa tiroides o bocio y las condiciones autoinmunes)	Infecciones, Urticaria, Cefaleas, Mareos, Vómitos, Náuseas, Temblores, Fiebre y Fatiga Artralgia	Bradiarritmia, prolongación intervalo Q-T, infecciones, edema macular, diarrea, tos, dolor de cabeza, linfopenia y leucopenia Incremento transaminasas	Síntomas pseudogripales, hiperbilirrubinemia, alopecia, anemia, hipotiroidismo, reacciones en el lugar de inyección (enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad y necrosis)	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, Elevación de transaminasa, depresión, insomnio, Cefalea, diarrea, vómitos, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales	Síntomas pseudogripales, episodios transitorios de hipertonia y/o debilidad muscular intensa. Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, rubor facial, insomnio, depresión.	Eritema en el lugar de inyección, enfermedad pseudogripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el lugar de inyección, astenia, prurito en el lugar de inyección y artralgia.	Reacciones en el lugar de inyección .Reacción Inmediata Post-Inyección, asociada con al menos uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia, dolor de espalda.
<b>Características diferenciales</b>	Control niveles de transaminasas al inicio de tratamiento y cada 2 semanas los primeros 6 meses, después cada 2 meses. Controlar presión arterial.  Contraindicado en insuficiencia hepática grave.  Teratógeno. Contraindicado en embarazo.  Primera línea	Administración 2 veces al día  Riesgo de linfopenia  Primera línea	2 ciclos de tratamiento (mes 0 y mes 12)  No recomendado en pacientes con enfermedad no activa o estable con la terapia actual  Segunda línea	Asociado a un incremento del riesgo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Recomendado la determinación de anticuerpos anti-VJC.  Administración mensual  Segunda línea	Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis.  Se recomienda seguimiento, especialmente tras la aparición de problemas de seguridad relacionados con la administración del fármaco (muerte súbita e infarto)  Segunda línea	Requiere escalado inicial de la dosis.  Realizar pruebas de función tiroidea y hepática  Contraindicado en hepatopatía grave descompensada.  Contraindicado en depresión grave y/o ideación suicida.  Primera línea	Primera línea	Suspender en pacientes que desarrollen EMSP.  Contraindicado en embarazo y en depresión grave activa y/o ideación suicida.  Primera línea	Contraindicado en embarazo y en depresión grave activa. Precaución en pacientes con tratamiento con antiepilépticos.  Primera línea	No en EM progresiva  No contraindicado en pacientes con depresión  Contraindicado en embarazo  Primera línea.

EMRR esclerosis múltiple recurrente-recidivante, EMSP esclerosis múltiple secundaria progresiva, AG acetato de glatirámero

**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA (1)****4.1 Mecanismo de acción.**

Se desconoce el mecanismo de acción definitivo de peginterferón beta-1a en la esclerosis múltiple. Se une al receptor de interferón de tipo I en la superficie de las células y provoca una cascada de fenómenos intracelulares que conduce a la regulación de la expresión de los genes sensibles al interferón. Los efectos biológicos mediados por el fármaco incluyen la regulación aumentando las citocinas antiinflamatorias (p. ej.: IL-4, IL-10, IL-27), disminuyendo las citocinas proinflamatorias (p. ej.: IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) y la inhibición de la migración de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica; sin embargo, otros mecanismos pueden estar implicados. Se desconoce si el mecanismo de acción del fármaco en la EM está mediado por las mismas vías que los efectos biológicos descritos anteriormente, ya que la fisiopatología de la EM sólo se entiende parcialmente.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

**FDA:** Adults for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (15/08/2014)

**EMA:** Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (22/05/2014)

**AEMPS:** Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (18/07/2014)

**4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La eficacia de peginterferón beta-1a se ha demostrado frente a placebo. No hay disponibles datos comparativos directos de peginterferón beta-1a frente a interferón beta no pegilado o datos de la eficacia de peginterferón beta-1a previo tratamiento con un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados.

La dosis recomendada es 125 microgramos en inyección subcutánea cada 2 semanas.

Se recomienda que un profesional sanitario instruya al paciente en la técnica correcta para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas utilizando la jeringa precargada. Se debe aconsejar a los pacientes que alternen los sitios de administración de las inyecciones subcutáneas. Los sitios habituales para las inyecciones subcutáneas son el abdomen, brazo y muslo.

Cada jeringa precargada está provista de una aguja. Las jeringas precargadas son de un solo uso y deben desecharse una vez usadas.

Una vez retirado de la nevera, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente (unos 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor como agua caliente para calentar el producto.

La jeringa precargada no se debe usar si el líquido presenta un cambio de color, está turbio o contiene partículas en suspensión. El líquido de la jeringa debe ser transparente e incoloro.

Por lo general se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con 63 microgramos en la dosis 1, aumenten a 94 microgramos en la dosis 2, alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas. Hay disponible un envase de iniciación que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a paliar los síntomas pseudogripales que pueden aparecer al comienzo del tratamiento con interferones. El uso profiláctico y simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o paliar estos síntomas pseudogripales que algunas veces aparecen durante el tratamiento con interferón.



#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado suficientemente la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años debido al número limitado de dichos pacientes en los ensayos clínicos.

##### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio en insuficiencia renal leve, moderada y grave, y la enfermedad renal terminal.

Un estudio de dosis única con sujetos sanos y con sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (insuficiencia renal leve, moderada y grave así como pacientes con enfermedad renal terminal) mostró un aumento fraccional en el AUC (13-62 %) y la  $C_{máx}$  (42-71 %) en sujetos con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada de 50 a  $\leq 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (filtración glomerular estimada de 30 a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (filtración glomerular estimada  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en comparación con los sujetos con función renal normal (filtración glomerular estimada  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis 2 ó 3 veces por semana mostraron un AUC y una  $C_{máx}$  similares en comparación con los sujetos con función renal normal. Cada sesión de hemodiálisis redujo la concentración de peginterferón beta-1a aproximadamente un 24 %, lo que sugiere que la hemodiálisis elimina parcialmente el peginterferón beta-1a de la circulación sistémica.

##### Insuficiencia hepática

No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad en la esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

#### 4.5 Farmacocinética.

La semivida plasmática de peginterferón beta-1a es prolongada en comparación con el interferón beta-1a no pegilado. La concentración plasmática de peginterferón beta-1a fue proporcional a la dosis en el rango de 63 a 188 microgramos, como se observó en un estudio de dosis única y de dosis múltiples en sujetos sanos. La farmacocinética observada en los pacientes con esclerosis múltiple fue coherente con la observada en los sujetos sanos.

##### Absorción

Tras la administración subcutánea de peginterferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple, se alcanzó la concentración máxima entre 1 y 1,5 días tras la administración. La  $C_{máx}$  observada (media  $\pm$  DE) fue de  $280 \pm 79$  pg/ml tras la administración repetida de 125 microgramos cada dos semanas.

La administración de peginterferón beta-1a por vía subcutánea produjo unos valores de exposición ( $AUC_{168h}$ ) aproximadamente 4, 9 y 13 veces superiores y de  $C_{máx}$  aproximadamente 2, 3,5 y 5 veces superiores, tras dosis únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) y 188 (18 MUI) microgramos respectivamente, en comparación con la administración intramuscular de 30 (6 MUI) microgramos de beta-1a no pegilado.

##### Distribución

Tras la administración repetida de dosis de 125 microgramos cada dos semanas por vía subcutánea, el volumen de distribución sin corregir para la biodisponibilidad (media  $\pm$  DE) fue de  $481 \pm 105$  l.

***Biotransformación y eliminación***

El aclaramiento renal se postula como una vía principal de eliminación para peginterferón beta-1a. El proceso de conjugar covalentemente una porción de PEG a una proteína puede alterar las propiedades in vivo de la proteína no modificada, entre ellas una disminución del aclaramiento renal y una disminución de la proteólisis, prolongando por tanto la semivida circulante. En consecuencia, la semivida ( $t_{1/2}$ ) de peginterferón beta-1a es aproximadamente 2 veces mayor que la del interferón beta-1a no pegilado en voluntarios sanos. En pacientes con esclerosis múltiple,  $t_{1/2}$  (media  $\pm$  DE) de peginterferón beta-1a fue de  $78 \pm 15$  horas en estado estacionario. El aclaramiento medio en estado estacionario de peginterferón beta-1a fue de  $4,1 \pm 0,4$  l/h.

**5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.****5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (31/07/2014) (13) donde se describen 2 ensayos fase III: el ensayo pivotal (105MS301) y su extensión (105MS302). Ambos estudios son aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y de 2 años de duración.

El ensayo pivotal incluye el primer año un brazo placebo. En ambos estudios se evalúan 2 regímenes de administración de peginterferón beta-1a 125 mcg cada 2 semanas o cada 4 semanas.

Los resultados del primer año del ensayo pivotal están publicados (14) y el segundo año continúa en marcha, así como el estudio de extensión con fecha prevista para resultados en septiembre 2015.

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

<b>Tabla 4. Variables empleadas en los ensayos clínicos:</b>			
<b>EFICACIA</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tipo de variable</b>
Variable principal	Índice anualizado de recaídas	Recaída: síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados a fiebre o infección, de al menos 24 h de duración tras, al menos, 30 días de estabilidad clínica, acompañados por nuevos hallazgos neurológicos objetivos tras ser examinado por neurólogo. Las recaídas eran confirmadas por un comité de evaluadores independiente.	Final
Variable secundaria	% pacientes con recaída	Porcentaje de pacientes que recaen en 1 año.	Final
	% pacientes con progresión de la discapacidad medida mediante EDSS	Pacientes con aumento de al menos 1 punto en EDSS desde el valor basal (si EDSS $\geq$ 1), ó 1,5 si EDSS=0; el incremento debía persistir al menos durante 12 semanas. El cambio sobre el valor basal en la EDSS refleja cambios en la discapacidad con el tiempo. Los aumentos sobre el valor basal representan un empeoramiento	Subrogada
	Número de nuevas lesiones hiperintensas en T2	Media ajustada del número de nuevas lesiones hiperintensas en T2 observada por RM en 1 año.  El volumen total refleja la desmielinización inflamatoria y el edema de lesiones activas de EM así como la gliosis esclerótica y placas de EM en estadio terminal y es indicativo de una actividad de la enfermedad acumulativa.	Subrogada
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	
Variable secundaria a	% pacientes con algún evento adverso	Pacientes con al menos un evento adverso	
Variable secundaria b	% interrupción por evento adverso	Cualquier evento adverso que conduce a la interrupción de la medicación del estudio	
Variable secundaria c	% Evento adverso grave	Cualquier evento adverso grave	

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 5. Resultados de eficacia

Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol 2014; 13: 657-65. (14)

## Estudio 105MS301

## Breve descripción

-Nº de pacientes: 1.512 pacientes (71% mujeres, edad media 36,5 años)

-Diseño: Fase III, multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo durante el primer año.

-Tratamiento grupo experimental (2 brazos): peginterferón 125 mcg cada 2 semanas ó cada 4 semanas vía SC.

-Tratamiento grupo control: placebo cada 2 semanas durante las primeras 48 semanas; después los pacientes eran realeatorizados a recibir peginterferón cada 2 ó 4 semanas.

Para reducir los síntomas pseudogripales, los pacientes tomaban paracetamol, ibuprofeno o naproxeno el día previo a la inyección y las 24 horas siguientes, durante las primeras 26 semanas del estudio.

-Criterios de inclusión: Pacientes 18-65 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente que cumplan los criterios de McDonald 2005, puntuación de EDSS de 5,0 o inferior, al menos 2 recaídas en los 3 años anteriores y al menos una de ellas en los 12 meses previos a la aleatorización.

-Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con tratamiento previo con interferón (excepto si no excede de 4 semanas y se suspende 6 meses antes del inicio de este ensayo), radioterapia, cladribina, fingolimod, anticuerpos monoclonales. Enfermedades que pudieran afectar a la seguridad o interpretación de los resultados, historia de convulsiones, idea suicida o depresión grave en los 3 meses anteriores, VIH, VHC, VHB.

- Tipo de análisis: ITT.

- Duración del estudio: 2 años. Publicación de resultados a las 48 semanas.

## Resultados

Variable	Placebo (n= 500)	Peginterferón beta 1a cada 2 semanas (n= 512)	Peginterferón beta 1a cada 4 semanas (n= 500)	Diferencia de medias (IC95%) (cada 2 semanas vs placebo)	p
<i>Resultado principal</i>					
<b>Tasa anual de recaídas</b> (IC 95%)	0,397 (0,328 a 0,481)	0,256 (0,206 a 0,318)	0,288 (0,234 a 0,355)	<b>Razón de tasas (IC95%)</b> 0,644 (0,500-0,831)	P= 0,0007
<i>VARIABLES SECUNDARIAS DE INTERÉS:</i>					
<b>% de pacientes con recaída en el primer año</b> (DE)	29,1% (2,06)	18,7% (1,78)	22,2% (1,91)	<b>Hazard Ratio (IC95%)</b> 0,61 (0,47-0,80)	P= 0,0003
<b>% pacientes con progresión de la discapacidad medida mediante EDSS (DE)</b>	10,5% (1,42)	6,8% (1,19)	6,8% (1,19)	<b>Hazard Ratio (IC95%)</b> 0,62 (0,40-0,97)	P= 0,0383
<b>Media ajustada del número de nuevas lesiones hiperintensas en T2 (IC 95%)</b>	10,9 (9,6 a 12,5)	3,6 (3,1 a 4,2)	7,9 (6,9 a 9,0)	<b>Tasa media de lesiones (IC95%)</b> 0,33 (0,27-0,40)	P< 0,0001

**Tabla 6. Resultados de eficacia****Estudio 105MS302****Breve descripción**

Estudio de extensión, multicéntrico, ciego en cuanto a dosis-frecuencia, con el objeto de determinar la seguridad y eficacia a largo plazo.

Los sujetos que completaban el estudio 301 eran incluidos en este estudio recibiendo peginterferón beta-1a en el mismo régimen que habían seguido en el segundo año del estudio 301.

Duración del periodo de extensión: 2 años (en marcha).

A fecha octubre de 2012, 17 pacientes con peginterferón beta-1a cada 4 semanas y 13 pacientes con peginterferón beta-1a cada 2 semanas han completado 1 año de exposición en el estudio de extensión, y por tanto, llevan 3 años expuestos al fármaco.

**Resultados del análisis intermedio (13):**

En el año 1, la tasa anualizada de recaídas es de 0,410 con el esquema de peginterferón beta-1a cada 4 semanas y 0,203 con el esquema de peginterferón beta-1a cada 2 semanas.

La proporción de sujetos con recaída a la semana 36 es de 0,186 y 0,104 con el esquema de 4 semanas y 2 semanas, respectivamente.

La progresión de la discapacidad se confirma para el 8,5% de los pacientes en el brazo de peginterferón beta-1a cada 4 semanas y el 6,1% de los pacientes con peginterferón beta-1a cada 2 semanas.

**Tabla 7. Resultados de eficacia**

S.D. Newsomea, S. Guob, A. Alticatalb, I. Proskoroyskyc, E. Kinterd, G. Phillipsd, X. Youd, G. Sabatellad. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 4, Issue 4, July 2015, Pages 350-357 (20).

**Breve descripción**

Estudio que evalúa el impacto de peginterferon beta-1a y los factores de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud utilizando datos del estudio ADVANCE.

Se evaluó la calidad de vida de los pacientes al inicio y en las semanas 12,24 y 48 utilizando la escala de efectos adversos de la E.M (MSIS-29) de 29 ítems y otras medidas genéricas de calidad de vida.

**Resultados:**

Al comparar la semana 48 con el valor basal, en los pacientes tratados con placebo (n=500) la progresión de la enfermedad se asoció con un empeoramiento de la discapacidad de 6 puntos ( $p < 0,0001$ ) con respecto a un empeoramiento de 1,9 puntos = 0,044) con peginterferon beta-1a cada 2 semanas (n=512).

El hecho de tener una recaída reciente (<29 días antes de la evaluación) se asoció con un empeoramiento de 10 puntos ( $p < 0,0001$ ) de las puntuaciones psicológicas del MSIS-29 en los pacientes tratados con placebo, en comparación con un punto de 3,5 puntos ( $p = 0,031$ ) con peginterferon beta-1a cada 2 semanas.

**Table 1**  
Patient characteristics at baseline.

	Placebo (n=500)	Peginterferon beta-1 a 125 µg  every 2 weeks (n=512)	Peginterferon beta-1a 125 µg every 4 weeks (n=500)
Age, mean (SD)	36.3 (9.74)	36.9 (9.79)	36.4 (9.87)
Female (%)	358 (72)	361 (71)	352 (70)
Race (%)			
White	412 (82)	416 (81)	409 (82)
Asian	56 (11)	59 (12)	56 (11)
Black	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Others	29 (6)	34 (7)	34 (7)
McDonald criteria (%)			
1	445 (89)	450 (88)	428 (86)
2	45 (9)	52 (10)	57 (11)
3 and 4	10 (2)	10 (2)	15 (3)
Years since first MS symptoms, mean (SD)	6.3 (6.28)	6.9 (6.61)	6.5 (6.07)
Years since diagnosis, mean (SD)	3.5 (4.63)	4.0 (5.09)	3.4 (4.36)
Number of relapses in the 12 months prior to randomization, mean (SD)	1.6 (0.67)	1.6 (0.67)	1.5 (0.62)
EDSS, mean (SD)	2.4 (1.18)	2.5 (1.25)	2.5 (1.24)
Prior MS treatments (%)	86 (17)	89 (17)	85 (17)
Prior DMTs (%)	35 (7)	39 (8)	39 (8)
PRO measures, mean (SD)			
MSIS-29 physical	21.5 (19.30)	21.5 (19.90)	20.0 (19.03)
MSIS-29 psychological	27.8 (21.63)	27.7 (21.32)	26.7 (20.29)
SF-12 PCS	43.9 (10.27)	43.9 (9.96)	44.5 (10.32)
SF-12 MCS	47.0 (10.35)	47.8 (10.15)	47.2 (9.97)
EQ-5D health utility	0.7 (0.22)	0.7 (0.22)	0.8 (0.21)
EQ-5D VAS	73.0 (19.12)	72.8 (19.75)	74.7 (19.41)

DMT=disease modifying treatment; EDSS=Expanded Disability Status Scale; EQ-5D=EuroQoL-5D; MCS=mental component summary; MS=multiple sclerosis; MSIS=Multiple Sclerosis Impact Scale; PCS=physical component summary; PRO=patient-reported outcome; SD=standard deviation; SF-12=12-item Short Form Health Survey; and VAS=visual analogue scale.

**Tabla 10. Resultados de eficacia**

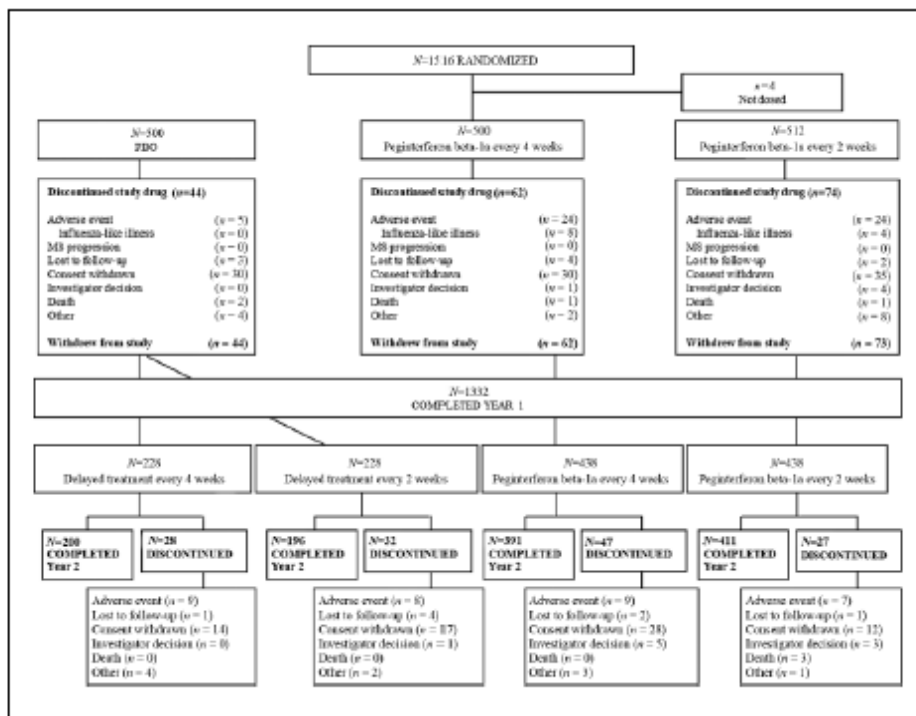
Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey A Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, Sarah I Sheikh and Peter A Calabresi. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE . Multiple Sclerosis Journal 2015, Vol. 21(8) 1025–1035 (21).

**Breve descripción**

Estudio de extensión, multicéntrico, ciego en cuanto a dosis-frecuencia, con el objeto de determinar la seguridad y eficacia a los dos años de tratamiento con peginterferón beta-1a.

1332 sujetos completaron el año de tratamiento en el estudio ADVANCE. De los 500 pacientes que habían recibido placebo durante el primer año fueron randomizados a peginterferon beta-1a cada 2 semanas (n=228) ó cada 4 semanas (n= 228). Los pacientes que habían sido randomizados a peginterferón beta-1a durante el primer año y, continúan en tratamiento, siguen con la misma pauta de cada 2 semanas (n=438) ó cada 4 semanas (n= 438).

Duración del periodo de extensión: 2 años (en marcha).

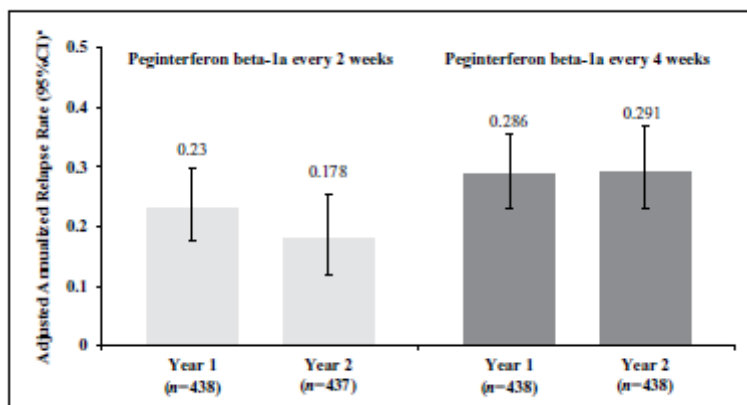


**Resultados**

En comparación con el año 1, la tasa de recaída anual se redujo más con la pauta de cada 2 semanas (año 1: 0.230 [IC del 95%: 0.183-0.291], año 2: 0.178 [0.136-0.233]) y se mantuvo con la de cada 4 semanas (año 1: 0,286 [0,231 - 0,355], año 2: 0,291 [0,231 - 0,368]).

Los pacientes que comenzaron el peginterferón beta-1a el año 1 mostraron una eficacia superior frente a los pacientes inicialmente asignados a placebo, con reducciones en la tasa de recaída (cada 2 semanas: 37%,  $p = 0,0001$ ; cada 4 semanas: 17%,  $p = 0,0906$ ), riesgo de recaída (cada 2 semanas: 39%,  $p < 0,0001$ ; cada 4 semanas: 19%,  $p = 0,0465$ ), progresión de discapacidad a las 12 semanas (cada 2 semanas: 33%,  $p = 0,0257$ ; 4 semanas: 25%,  $p = 0,0960$ ), y progresión de discapacidad a las 24 semanas (cada 2 semanas: 41%,  $p = 0,0137$ ; cada 4 semanas: 9%,  $p = 0,6243$ ).

A lo largo de 2 años, se observaron mayores reducciones en la tasa de recaída cada 2 semanas versus cada 4 semanas y peginterferón beta-1a fue bien tolerado.

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados****A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Debido a que peginterferón beta-1a es una nueva formulación dentro de una clase de productos utilizados en el manejo de la EM (los interferones beta) con amplia experiencia de uso, el CHMP permitió un diseño más laxo, por ejemplo en duración del estudio y duración del placebo.

La duración del estudio es de 2 años, tal y como se recomienda en los estudios de EM, sin embargo, el objetivo principal de eficacia se sustenta en los datos obtenidos en el primer año cuando existía el brazo control con placebo.

Los datos de eficacia a 2 años no están publicados pero, tal y como consta en el EPAR, tras un análisis post hoc, el CHMP los considera suficientes para demostrar que el efecto se mantiene.

En la Fig. 1 se observa que en el año 2, la tasa de recaídas se mantiene con peginterferón beta-1a cada 4 semanas y es más baja que en el año 1 con peginterferón beta-1a cada 2 semanas. También para los pacientes que reciben placebo durante el año 1 y son aleatorizados a recibir peginterferón beta-1a en el año 2, se observa una tasa de recaídas más baja que en el año 1.

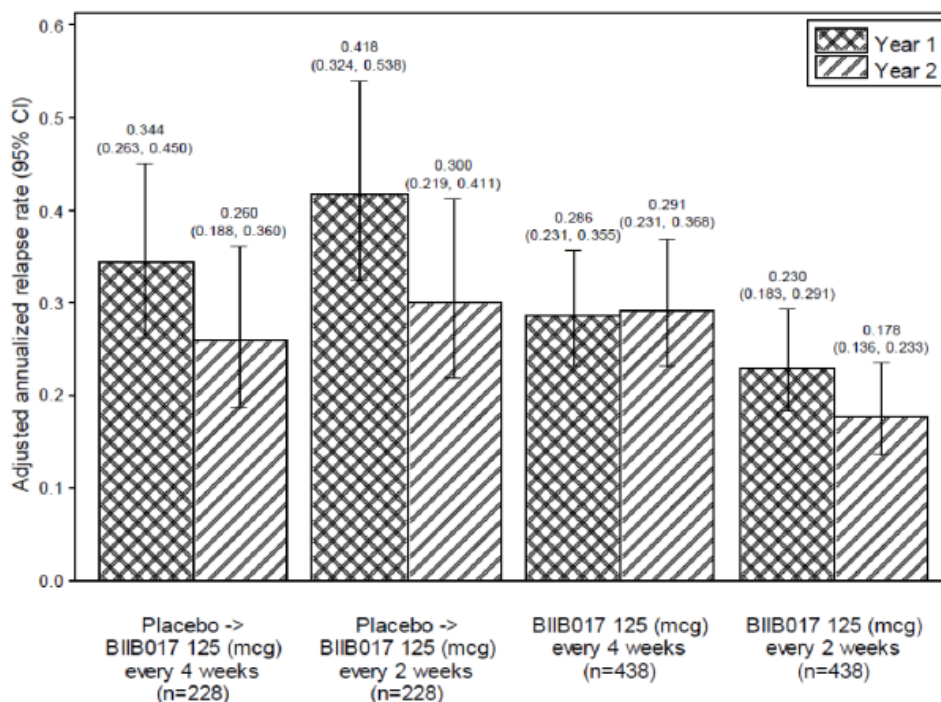
En la Fig. 2 se representa mediante curvas de Kaplan-Meier el tiempo hasta la primera recaída, revelando una separación de las curvas de los 2 brazos activos a partir de la semana 36 que se mantiene en el tiempo.

La eficacia también se estudió en términos de progresión de la discapacidad en 1 año. La definición de progresión de la discapacidad no es la habitual y no está en línea con las recomendaciones para estudios en EM, valorando el incremento en la puntuación EDSS y la duración o persistencia de este empeoramiento durante 3 meses, en lugar de durante 6 meses.

En el análisis post hoc a petición del CHMP aplicando la definición de persistencia a las 24 semanas, el efecto es más pequeño que en el análisis primario (régimen con peginterferón beta-

1a cada 2 semanas HR= 0,59 IC 95% 0,36-0,98), y en el régimen con peginterferón beta-1a cada 4 semanas no se alcanza la significación estadística. Por tanto, la prevención de la progresión de la discapacidad en 1 año, aunque en menor magnitud, se confirma para el régimen de peginterferón beta-1a cada 2 semanas, pero no para el régimen de peginterferón beta-1a cada 4 semanas.

En las curvas de Kaplan-Meier representando el tiempo hasta la progresión de la discapacidad (Fig. 3 y 4) se observa una separación entre las líneas del grupo placebo y del tratamiento activo a partir de la semana 12 y hasta la semana 48, tanto en la definición original como en la corregida. No obstante, cuando se calcula la progresión de la discapacidad (persistencia 24 semanas) a 2 años, sólo el régimen de peginterferón beta-1a cada 2 semanas se muestra mejor que el placebo; el régimen de peginterferón beta-1a cada 4 semanas no muestra diferencias significativas frente a placebo.



NOTE 1: Only relapses confirmed by INEC are included in the analysis.  
 2: Data after subjects switched to alternative MS medications during the period are excluded.  
 3: Adjusted annualized relapse rate and 95% CI are based on negative binomial regression, adjusted for baseline EDSS (<4 vs. >=4), baseline relapse rate and age (<40 vs. >=40).

Fig. 1. Tasa anual de recaídas por año de estudio (análisis post hoc).



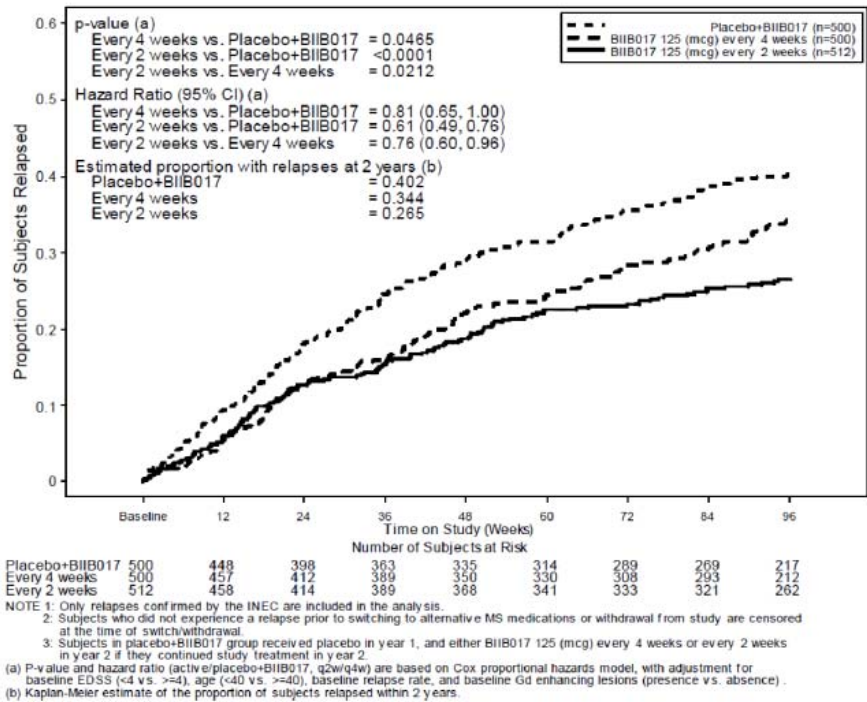


Fig. 2. Tiempo hasta la primera recaída. Estimación Kaplan-Meier de la proporción de pacientes con recaída a los 2 años.

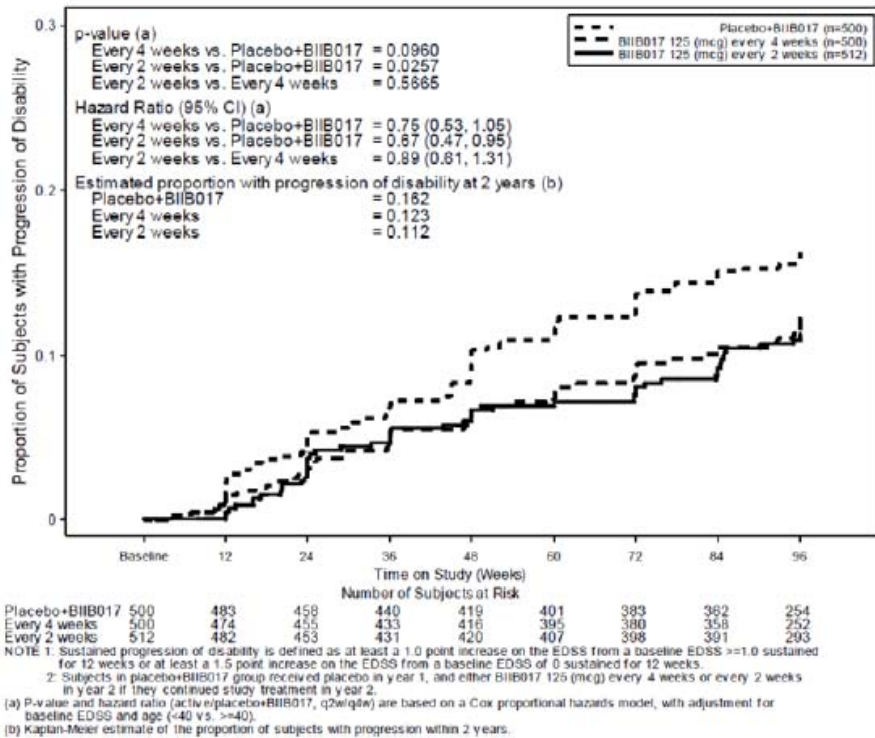


Fig.3. Tiempo hasta progresión de la discapacidad a 2 años. Análisis primario (definición original).

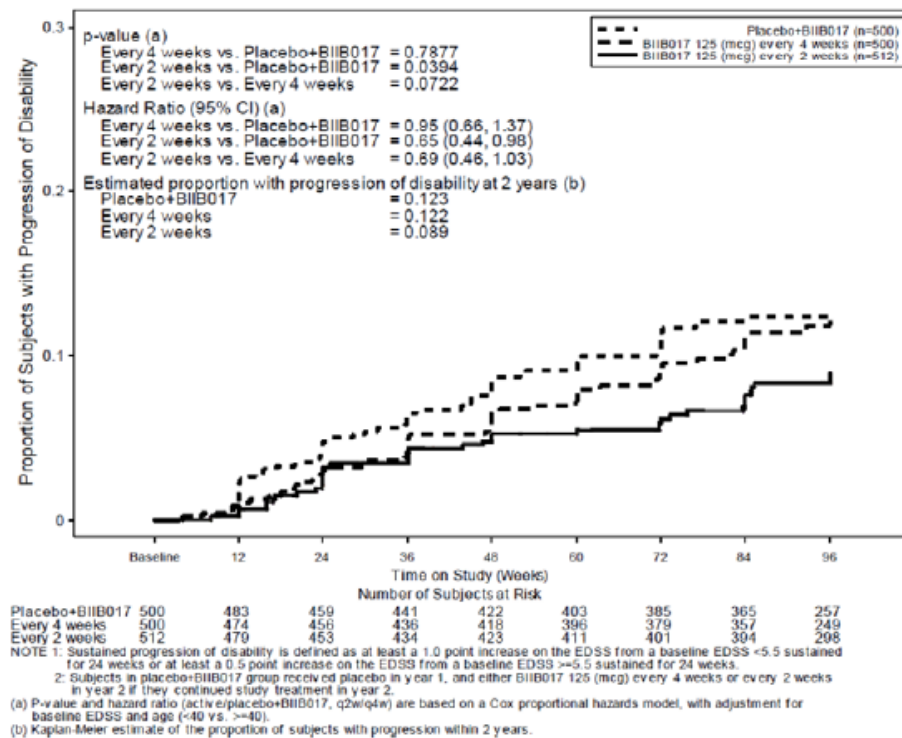


Fig. 4. Tiempo hasta progresión de la discapacidad a 2 años. Análisis post hoc (definición corregida a persistencia hasta 24 semanas).

## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La población de estudio en cuanto a características demográficas y de la enfermedad, es similar a la esperable en la práctica para el uso de interferones. Cabe señalar que:

- Los datos son limitados en pacientes mayores de 59 años.
- El 61% de los pacientes no presentaron lesiones realizadas con Gd en el momento basal, y comparado con el brazo placebo y el brazo de administración cada 4 semanas, el grupo de administración cada 2 semanas tuvo más pacientes sin lesiones (59%, 59% y 65%, respectivamente).
- El número medio de brotes en los 3 últimos años fue de 2,5 y el 47% de los pacientes había tenido 2 ó más brotes en el año anterior.
- La puntuación media basal en EDSS fue de 2,4; un 16% de los pacientes presentó EDSS mayor o igual que 4.
- La mayoría de los pacientes no habían sido tratados para EM previamente (83% paciente naive). Los medicamentos más frecuentemente empleados antes del ensayo fueron glatiramero, corticoides, interferón beta-1b y azatioprina.
- Tras el primer año, 1% de los pacientes solicitó cambiar a otra alternativa de tratamiento aprobada para EM, siendo las más comunes: interferón beta-1a, glatirámico e interferón beta-1b.

El ensayo no incluye comparador activo lo cual dificulta concluir si la eficacia de peginterferón beta-1a es comparable a la de otros interferones beta.

Tal y como consta en el EPAR, la comparación indirecta con datos históricos resulta problemática por las diferencias en los pacientes incluidos en los ensayos, tratamientos previos, definición de variables, duración de los estudios, etc. Aún así, el CHMP está de acuerdo en que la reducción relativa en la tasa de recaídas y el tiempo hasta la progresión de la discapacidad observado con peginterferón beta-1a y otros interferones beta no pegilados están en rangos comparables, lo cual aporta cierta confianza para no considerar esencial un comparador activo.

La eficacia en términos de tasa anualizada de recaídas se ha demostrado con ambos esquemas de administración pero el tamaño del efecto es modesto. No obstante, una reducción relativa del 30% en tasa de recaídas respecto a placebo es comparable con el efecto de otros interferones, lo cual se considera clínicamente relevante.

La falta de datos comparativos debe ser considerada a la hora de intercambiar interferones pegilados y no pegilados. La pérdida de eficacia podría ser difícil de detectar en la práctica clínica, especialmente en pacientes con EM en estadios iniciales donde las recaídas son poco frecuentes, incluso transcurren años entre una recaída y otra.

### **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones**

#### **5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas**

Hay publicado un metanálisis de 2015 <sup>22</sup>, en el que se concluye lo siguiente:

Basándose en la evidencia de la revisión sistemática de la literatura, el peginterferón beta-1a ha demostrado una eficacia comparable con los IFN no pegilados y acetatos de glatirámero en el tratamiento de la EMRR.

El perfil de eficacia, la menor frecuencia de inyección y un perfil de seguridad consistentemente más favorable del régimen de peginterferón beta-1a 125 µg cada 2 semanas lo convierten en una alternativa adecuada a otras terapias modificadoras de la enfermedad inyectables aprobadas para el tratamiento de pacientes con EMRR.

#### **5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)**

##### **5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas**

La última evaluación comparada de eficacia y seguridad de los fármacos empleados en el tratamiento de EMRR que se encuentra disponible es de la Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH) en julio de 2013. (15, 16).

Incluye ensayos clínicos comparativos de los siguientes fármacos: interferón beta-1a y 1b, glatirámico, natalizumab, fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomida y alemtuzumab. Se realizaron comparaciones indirectas mediante comparaciones en red usando métodos Bayesianos. En los casos en los que fue posible se realizaron metanálisis directos.

Los resultados de la comparación indirecta para las variables tasa anualizada de recaídas y progresión de la discapacidad, se muestran en la Fig. 5.

Todos los tratamientos dieron como resultado una reducción de la tasa de recaídas en comparación con placebo, a excepción de interferón beta-1a 60 mcg.

Se identificaron tres segmentos de tratamientos con diferente nivel de actividad en términos de reducción de la TAR:

- Alemtuzumab 24 mg (RR 0,17, IC95% 0,10 a 0,26), alemtuzumab 12 mg (RR 0,30, IC95% 0,25 a 0,37) y natalizumab (RR 0,32, IC95% 0,26 a 0,38), resultaron los tratamientos más activos en términos de reducción de la TAR.

- El siguiente nivel de actividad lo conforman: fingolimod (RR 0,44, IC95% 0,37 a 0,53) y dimetilfumarato 240 mg (RR 0,50, IC95% 0,42 a 0,59).

- En el último escalón de actividad están: teriflunomida, acetato de glatiramer y los interferones (a excepción de IFN beta-1a 30 y 60 mcg) que parecen tener una eficacia similar, con las razones de tasas que van de 0,67 a 0,71 en comparación con el placebo.

**En base a esta categorización, podríamos incluir peginterferón beta-1a en el último escalón de actividad junto con teriflunomida, glatiramer e interferones (a excepción de IFN beta-1a 30 y 60 mcg), al presentar una razón de tasas de 0,644 (IC 95% 0,500 a 0,831) en comparación con placebo.**

En cuanto a la progresión de la discapacidad, tan solo alemtuzumab, dimetilfumarato e IFN beta-1b 250 mcg demostraron ser más activos que placebo, siendo superior alemtuzumab en la comparación indirecta con dimetilfumarato (RR 0,76, IC95%, 0,61 a 0,89) e IFN beta-1b 250 mcg (RR 0,75, IC95%, 0,64 a 0,89).

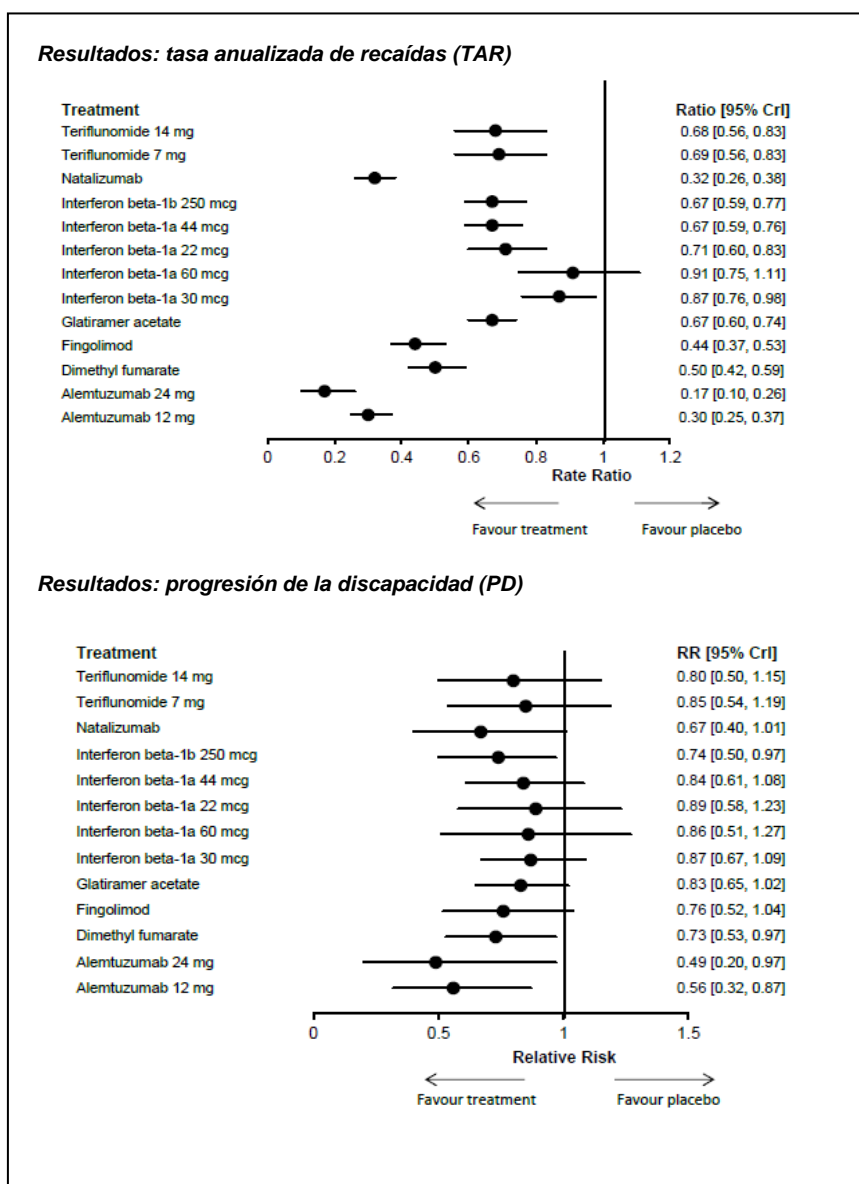


Fig. 5. tasa anual de recaídas y progresión de la discapacidad. Resultados de comparación indirecta de CADTH.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para elaborar este apartado, se ha utilizado la información contenida en ficha técnica (1) y EPAR (13).

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia mayor que con placebo) de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema en el sitio de inyección, enfermedad pseudogripal, pirexia, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia y que dio lugar a la suspensión del tratamiento fue enfermedad pseudogripal (<1 %).

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Síntomas pseudogripales:

El 47% de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y el 13 % de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad pseudogripal. La incidencia de síntomas pseudogripales (p. ej.: enfermedad pseudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó a lo largo de los primeros 6 meses.

De los pacientes que notificaron síntomas pseudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas pseudogripales.

##### Reacciones en el lugar de inyección:

El 66 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas notificó reacciones en el lugar de inyección (p. ej.: eritema en el lugar de inyección, dolor, prurito o edema), en comparación con el 11 % de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el lugar de inyección fue la reacción comunicada con mayor frecuencia.

De los pacientes que experimentaron reacciones en el lugar de inyección, el 95 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Un paciente de 1468 pacientes que recibieron peginterferón beta-1a en los estudios clínicos experimentó necrosis en el lugar de inyección que remitió con el tratamiento médico habitual.

##### Alteraciones en las aminotransferasas hepáticas:

La incidencia de aumento de las aminotransferasas hepáticas fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a en comparación con el placebo. La mayoría de los aumentos de las enzimas eran <3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se notificó un aumento de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa (>5 veces el LSN) en el 1 % y <1 % de los pacientes tratados con placebo y en el 2 % y <1 % de los pacientes tratados con peginterferón beta-1a, respectivamente. Se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas en plasma combinado con un aumento de la bilirrubina en dos pacientes que ya presentaban anomalías en las pruebas de la función hepática antes de recibir peginterferón beta-1a en los ensayos clínicos. Ambos casos remitieron tras suspender el tratamiento.

##### Trastornos hematológicos:

Se observó una disminución en los recuentos de leucocitos de  $<3,0 \times 10^9/L$  en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a. La disminución en los recuentos de leucocitos no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves.

La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de linfocitos ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) ( $<1 \%$ ), recuentos de neutrófilos ( $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ) ( $<1 \%$ ) y recuentos de plaquetas ( $\leq 100 \times 10^9/L$ ) ( $\leq 1 \%$ ) fue similar en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a: un paciente ( $<1 \%$ ) presentó trombocitopenia grave (recuento de plaquetas  $<10 \times 10^9/L$ ) y otro paciente ( $<1 \%$ ) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ ). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento.

Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ( $<3,3 \times 10^{12}/L$ ) fue similar en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

#### Reacción de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 16 % de los pacientes tratados con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y en el 14 % de los pacientes que recibieron placebo.

Menos del 1 % de los pacientes tratados con peginterferón beta-1a presentó una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej.: angioedema, urticaria) y se recuperaron pronto con un tratamiento antihistamínico y/o de corticoesteroides.

#### Depresión y pensamientos suicidas

La incidencia global de acontecimientos adversos relacionados con depresión y pensamientos suicidas fue del 8 % para ambos grupos tratados con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y con placebo.

La incidencia de acontecimientos graves relacionados con depresión y pensamientos suicidas fue similar y baja ( $<1 \%$ ) tanto en el grupo tratado con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas como con placebo.

#### Crisis epilépticas

La incidencia de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo ( $<1 \%$  en cada grupo).

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Los datos de seguridad clínica se han obtenido del estudio pivotal fase III y su extensión. En la fecha de presentación de los datos, ambos estudios estaban en marcha: 1.249 pacientes se habían expuesto a peginterferón beta-1a más de 6 meses, 1.093 pacientes se habían expuesto más de 1 año, y 415 pacientes más de 2 años. Un total de 1.468 pacientes habían recibido al menos 1 dosis de peginterferón beta-1a.

**Tabla 8. Resultados de seguridad**

Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-65. (14)

#### Estudio 105MS301

#### Breve descripción (ver Tabla 5)

Resultados publicados a las 48 semanas de tratamiento.

#### Resultados

Variable	Placebo (n= 500)	Peginterferón beta 1a cada 2 semanas (n= 512)	Peginterferón beta 1a cada 4 semanas (n= 500)	RAR (IC95%) (cada 2 semanas vs placebo)	p

% pacientes con algún evento adverso (excluido recaída de EM)	79%	93%	94%	14,4% (10,2 a 18,6%)	
% pacientes con algún evento adverso relacionado con la medicación	53%	90%	90%	36,4% (31,3% a 41,6%)	
% interrupción por evento adverso	1%	5%	5%	3,5% (1,4% a 5,6%)	
% evento adverso grave (excluido recaída de EM)	5%	5%	5%	0,1% (-2,5% a 2,7%)	NS

Calculadora utilizada para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 % **CASP**e.

No existe una comparación directa de la seguridad entre peginterferón beta-1a y otros interferones beta. Basándose en la revisión de los datos extraídos del ensayo pivotal de peginterferón beta-1a y los datos disponibles de ensayos clínicos controlados para otros productos con interferón beta-1a, el CHMP concluye que el perfil de seguridad es consistente y comparable con el de otras terapias no pegiladas ya aprobadas.

Los resultados del estudio ATTAIN (estudio de extensión de ADVANCE) sugieren que peginterferón beta-1a es seguro y efectivo para un máximo de 6 años (19).

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Evaluaciones previas por organismos independientes
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

No se han encontrado.

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales (1)

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Embarazo.
- Pacientes con depresión grave activa y/o pensamientos suicidas.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Lesión hepática:

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de peginterferón beta-1a. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

##### Depresión:

Se debe administrar peginterferón beta-1a con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe advertir a los pacientes que informen inmediatamente a su médico ante cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas.

Se debe controlar estrechamente durante el tratamiento a aquellos pacientes que muestren signos de depresión y tratarlos de manera adecuada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con peginterferón beta-1a.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como una complicación rara del tratamiento con interferón beta. Se debe suspender el tratamiento con peginterferón beta-1a si se producen reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el lugar de inyección:

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección, incluida necrosis en el lugar de inyección, con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de inyección se debe instruir a los pacientes en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración por el paciente se debe revisar periódicamente, especialmente si se producen reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente experimenta una herida abierta en la piel, que puede ir acompañada de inflamación o drenaje de líquido del lugar de inyección, se debe advertir al paciente que consulte con su médico. Un paciente incluido en los ensayos clínicos con peginterferón beta 1a experimentó necrosis en el sitio de inyección. La decisión de interrumpir el tratamiento tras la presencia de necrosis en un solo lugar dependerá del grado de la necrosis.

Disminución de los recuentos de células en sangre periférica:

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de todas las líneas celulares en sangre periférica, incluyendo casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferón beta-1a. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Síndrome nefrótico:

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes momentos durante el tratamiento y se pueden producir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda realizar controles periódicos para detectar signos o síntomas incipientes, p. ej.: edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferón beta-1a.

Insuficiencia renal grave:

Se debe tener precaución cuando se administre peginterferón beta-1a a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT):

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales con medicamentos con interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes momentos durante el tratamiento y se pueden producir desde varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas tempranas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio que orientan a MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en plasma y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en una extensión de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, extensiones de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento temprano con intercambio de plasma y se recomienda suspender inmediatamente peginterferón beta-1a.



#### Anomalías de laboratorio:

El uso de interferón se asocia con alteraciones analíticas. Además de las pruebas analíticas que se realizan normalmente en el control de los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda llevar a cabo un recuento hematológico completo y diferencial, recuento de plaquetas y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (p. ej., aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferón beta-1a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más estrecha del recuento hematológico completo, con diferencial y recuento de plaquetas. Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de medicamentos con interferón beta. Se recomienda realizar periódicamente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

#### Crisis epilépticas:

Se debe administrar peginterferón beta-1a con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y a los que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, en particular si la epilepsia no está adecuadamente controlada con antiepilépticos.

#### Enfermedad cardíaca:

Se ha notificado un empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de acontecimientos cardiovasculares fue similar entre el grupo de peginterferón beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y el grupo de placebo (7 % en cada grupo). No se notificaron eventos cardiovasculares graves. No obstante, se debe monitorizar a los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria o arritmia, por si empeora la afección cardíaca, especialmente al comienzo del tratamiento.

#### Inmunogenicidad:

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a peginterferón beta-1a. Los datos obtenidos de pacientes tratados hasta dos años sugieren que menos del 1 % (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a del peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes tienen el potencial de reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos frente a la porción de interferón del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica, aunque el análisis estaba limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3 % de los pacientes (18/681) desarrolló anticuerpos persistentes a la porción de PEG del peginterferón beta-1a. En el estudio clínico realizado, el desarrollo de anticuerpos frente a la porción de PEG del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica (incluida la tasa anualizada de brotes, lesiones detectadas en la RM y progresión de la discapacidad).

#### Insuficiencia hepática:

Se debe tener precaución y considerar un control estrecho cuando se administre peginterferón beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática y tener precaución cuando se utilicen interferones conjuntamente con otros medicamentos asociados a lesión hepática.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir peginterferón beta-1a y corticoesteroides durante los brotes. Se ha notificado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y en animales. Se debe tener precaución cuando se administre peginterferón beta-1a en combinación con medicamentos con un estrecho margen terapéutico y

muy dependientes del sistema citocromo P450 hepático para su eliminación, p. ej.: antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los datos relativos al uso de peginterferón beta-1a en mujeres embarazadas son limitados. Los datos disponibles indican que puede haber un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Está contraindicado iniciar el tratamiento durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si la paciente se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada durante el tratamiento con peginterferón beta-1a, debe ser informada de los posibles riesgos y considerar la conveniencia de interrumpir el tratamiento.

En pacientes con una tasa elevada de brotes antes del inicio del tratamiento, hay que sopesar el riesgo de un brote grave después de interrumpir la administración de peginterferón beta-1a en caso de embarazo frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Se desconoce si peginterferón beta-1a se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con peginterferón beta-1a.

No hay datos disponibles sobre los efectos del peginterferón beta-1a en la fertilidad humana. En animales se observaron efectos anovulatorios con dosis muy altas. No hay datos disponibles sobre los efectos de peginterferón beta-1a en la fertilidad masculina en animales.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados al uso de interferón beta (p. ej.: náuseas) pueden influir sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

## 7. AREA ECONÓMICA

## 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla 9. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s											
	PLEGRIDY® 125 mcg 2 jeringas/plumas PEGINTERFERÓN β1a	AUBAGIO® 14 mg 28 comprimidos recubiertos con película TERIFLUNOMIDA	TECFIDERA ® 120 y 240 mg 14 y 56 cápsulas DIMETIL- FUMARATO	BETAFERON® / EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas INTERFERÓN β1B	REBIF® 22 mcg 12 jeringas INTERFERÓN β1a	REBIF® 44 mcg 12 jeringas INTERFERÓN β1a	AVONEX® 30mcg 4 jeringas INTERFERÓN β1a	COPAXONE® 20 mg 28 jeringas ACETATO DE GLATIRAMERO	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas FINGOLIMOD	LEMTRADA® 12 mg vial ALEMTUZUMAB	TYSABRI® 300 mg vial NATALIZUMAB
*Precio envase (PVL+IVA-7.5%)	812,09 €	1013,16 €	103,35 y 826,86 €	832,12 €	748,58 €	1122,86 €	804,05 €	751,56 €	1539,2 €	7215 €	1574,6 €
Posología	Dosis 1: 63 mcg Dosis semana 2: 94 mcg Dosis semana 4 y cada 2 semanas: 125 mcg	14mg / día	Dosis inicial: 120 mg /12 h x X 7 días Dosis mant.: 240 mg/ 12 h	8 MUI / 48 horas	22 mcg / 3 veces semana	44 mcg / 3 veces semana	30 mcg / semana	20 mg / día	0,5 mg / día	Dosis carga: 12mg/día x 5 días Dosis segundo año: 12mg/día x 3 días	300 mg iv /4 semanas
Coste tratamiento/año	Primer año: 10.279,43 € Segundo año: 10.581,53 € Coste/año: 10.430,48€	12.157,92 €	103,35 € + 9.818,96 € = 9.922,31 €	9.985,44 €	8.982,96 €	13.474,32€	9.648,6 €	9.018,72 €	18.470,4 €	Primer año: 36.075 € Segundo año: 21.645 € Coste/año: 28.860 €	18.895,2 €
Coste incremental	Referencia	1727,44 €	-508,17 €	-445,04 €	-1447,52 €	3.043,84 €	-781,88 €	-1.411,76 €	8.039,92 €	18.429,52 €	8464,72 €
*Los costes mostrados son el PVL – 7,5 +IVA (4%) (menos el 7.5% del RD 8/2010)											

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

La pegilación permite una administración cada 2 semanas, ofreciendo una administración más cómoda para el paciente que requiere terapia con interferones.

Según IPT MSSSI de julio 2015, PegIFN  $\beta$ -1<sup>a</sup> representa una alternativa más para el tratamiento de pacientes con EMRR, que ha mostrado eficacia frente a placebo, con una base de evidencia similar a la disponible para los IFN beta 1-a no pegilados actuales<sup>17</sup>.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos.

La prevalencia de afectados en España se sitúa alrededor de los 46.000 casos. Las mismas cifras indican que el 70% de las pacientes son mujeres. Actualmente se sabe que la incidencia de la EM es de 4 a 8 casos por cada 10.000 habitantes (3).

En el tratamiento actual de la EMRR se dispone de fármacos que pueden considerarse de primera línea, IFN, acetato de glatiramer, teriflunomida y dimetilfumarato, y fármacos de segunda línea, fingolimod, natalizumab y alentuzumab.

Peginterferón beta-1a se ha estudiado en pacientes con EMRR en un ensayo clínico fase III de 2 años de duración, controlado con placebo durante el primer año, en el que se evaluaban dos esquemas de administración (cada 2 semanas y cada 4 semanas). Peginterferón beta-1a administrado cada 2 semanas mostró una reducción del 35% en la tasa anualizada de recaídas (variable principal) comparado con placebo. También se mostró eficaz en prevención de la progresión de la discapacidad y aunque los datos publicados se refieren a resultados tras 1 año de tratamiento, las curvas de Kaplan-Meier muestran que el efecto se mantiene en el tiempo.

Ante la falta de un comparador activo, no se puede establecer la eficacia relativa comparada con interferones no pegilados o con otros fármacos. No obstante, a través de comparaciones indirectas puede estimarse que la actividad de peginterferón beta-1a, en cuanto a reducción de tasa de recaídas, es comparable a la de otros interferones, glatirámico y teriflunomida.

En cuanto al perfil de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en el sitio de inyección y síntomas pseudogripales, ambos efectos adversos comunes con otros interferones.

En el estudio de extensión se observó que durante 6 años, el porcentaje de recidivas anuales (ARRS) mejoró significativamente con el régimen de peginterferon  $\beta$ -1a cada 2 semanas en comparación con el de cada 4 semanas (0.188 vs 0.263; rate ratio, 0.714; IC: 95%, 0.563 - 0.904; p = 0,0052).

#### B) Aspectos relacionados con la evaluación económica.

El coste incremental de Plegridy® comparado con los fármacos de primera línea incluidos en la GFT es: **445,04 € (Betaferón®)**, **1447,52 € (Rebif® 22 mcg)**, **-3.043,84 € (Rebif® 44 mcg)**, **781,88 € (Avonex®)**, **1.411,76 € (Copaxone®)**, **-1727,44 € (Aubagio®)** y **508,17 € (Tecfidera®)** por tratamiento/año.

Tal y como recoge el Informe de Posicionamiento Terapéutico de peginterferón beta-1a (Plegridy®) *"la elección del tratamiento ante un paciente concreto se basará fundamentalmente en criterios clínicos, teniendo en consideración criterios de eficiencia"*.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. EMA. Ficha técnica Plegridy [Internet]. 2014 [consultada 8 septiembre de 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002827/WC500170302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf)
2. Arévalo Navinés. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [Internet]. 2012 [consultada el 16 Septiembre 2013]. Disponible en: [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc\\_esclerosis\\_multiple\\_aiaqs2012es\\_completa.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf)
3. Fundación de Esclerosis Múltiple. Observatorio de Esclerosis Múltiple [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://observatorioesclerosismultiple.com/esp/trabajar\\_con\\_la\\_em\\_cuales\\_son\\_mis\\_derechosij/realidad\\_de\\_la\\_esclerosis\\_multiple\\_en\\_espana\\_necesidades\\_y\\_calidad\\_de\\_vida/detalle.html#.UbHNV-dlj6s](http://observatorioesclerosismultiple.com/esp/trabajar_con_la_em_cuales_son_mis_derechosij/realidad_de_la_esclerosis_multiple_en_espana_necesidades_y_calidad_de_vida/detalle.html#.UbHNV-dlj6s)
4. EMA. Ficha técnica Alemtuzumab [Internet]. 2013 [consultada 5 Octubre 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf)
5. FDA. Ficha técnica AUDAGIO FDA [Internet]. 2012 consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf)
6. FDA. Ficha técnica Dimetil-fumarato (TECFIDERA) [Internet]. 2013 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204063lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204063lbl.pdf)
7. EMA. Ficha técnica Natalizumab [Internet]. 2011 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf)
8. EMA. Ficha técnica Fingolimod [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)
9. EMA. Ficha técnica interferón beta 1b (EXTAVIA) [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf)
10. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (REBIF) [Internet]. 2008 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf)
11. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (AVONEX) [Internet]. 2007 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)

12. EMA. Ficha técnica acetato de glatirámero (COPAXONE) [Internet]. 2013 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS>
13. EMA. Public Assessment report Plegridy. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Internet]. 2014 [consultado 8 septiembre de 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002827/WC500170303.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002827/WC500170303.pdf)
14. Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-65.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH THERAPEUTIC REVIEW July 2013 Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [DRAFT] [Internet]. 2013 [consultada el 24 de Septiembre de 2013] Disponible en: [.http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_RecsReport\\_Draft\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_Draft_e.pdf)
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). C A D T H T H E R A P E U T I C R E V I E W July 2013 Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Revised DRAFT] [Internet]. 2013 [consultada el 24 de Septiembre de 2013] Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_Draft\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_Draft_e.pdf)
17. Informe Posicionamiento Terapéutico de peginterferon beta-1a. AEMPS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 30 julio 2015.
18. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28(6):375—378
19. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01332019*
20. S.D. Newsome, S. Guob, A. Altincatalb, I. Proskorovskyc, E. Kinterd, G. Phillipsd,, X. Youd, G. Sabatellad. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 4, Issue 4, July 2015, Pages 350–357.
21. Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey A Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, Sarah I Sheikh and Peter A Calabresi. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Multiple Sclerosis Journal* 2015, Vol. 21(8) 1025–1035.
22. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting

Multiple Sclerosis Keith Tolley,\* Michael Hutchinson,Xiaojun You,Ping Wang, Bjoern Sperling,Ankush Taneja, Mohammed Kashif Siddiqui, and Elizabeth Kinter

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454514/>

## **ANEXO 1**

### **APARTADO 1 del informe modelo completo**

#### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/ REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/tutores de este informe, declaran: Eva Lázaro López/Lucía Velasco Rocés

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: Eva Lázaro López / Lucía Velasco Rocés y Ana Iglesias Carbajo.

Enero 2017

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.