



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-TERIFLUNOMIDA/V1/220415

Informe de Posicionamiento Terapéutico de teriflunomida (Aubagio®)

Fecha de publicación: 22 de abril de 2015

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su etiología no es bien conocida, aunque se piensa que existe una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto.

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM (2) según la evolución de la enfermedad: esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR). 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).

La EM es una enfermedad frecuente que afecta a más de 2,5 millones de personas a nivel mundial, y es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad y también una enfermedad capaz de reducir significativamente la esperanza de vida (3). Habitualmente, la EM aparece en la segunda o tercera década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de los 30 años y apareciendo más frecuentemente en mujeres que en hombres. En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (3,4).

El manejo terapéutico de la EM incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, como el tratamiento sintomático de las complicaciones/secuelas.

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios medicamentos modificadores de la enfermedad, entre los que se encuentran agentes inmunomoduladores (beta-interferones, acetato de glatirámico, anticuerpos monoclonales) (5-9), antagonistas de la alfa-4-beta integrina (natalizumab) (9), análogos de esfingosina (fingolimod) (10), agentes inmunosupresores y citotóxicos. Recientemente se han autorizado varios fármacos: un anticuerpo monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab), un derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (dimetilfumarato) y un inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas (teriflunomida).

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el consenso de expertos (11) recomienda utilizar como primera línea de tratamiento de la EMRR: INFβ-1b subcutáneo (s.c.), INFβ1a s.c. o intramuscular (IM) y acetato de glatirámico. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, natalizumab o fingolimod son también opciones de primera línea.

En segunda línea, para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada con técnicas de neuroimagen), están indicados natalizumab o fingolimod, según factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros.

En la actualidad, otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran en desuso.

A pesar del tratamiento correcto con las opciones disponibles, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad.

Teniendo en cuenta el amplio abanico de opciones terapéuticas disponibles, es indispensable conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada uno de ellos y ponerlos en contexto frente a las alternativas disponibles, con el fin de decidir cuál es la opción más adecuada en cada caso.

TERIFLUNOMIDA (AUBAGIO®)

Teriflunomida está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. Se administra en forma de un comprimido recubierto al día, que contiene 14 mg de teriflunomida.

Farmacología (12,13)

Desde un punto de vista farmacológico, teriflunomida es un inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas con propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras. Teriflunomida es el principal metabolito activo de leflunomida (Arava®), autorizado en Europa desde 1999 para el tratamiento de artritis reumatoide.

La farmacocinética de teriflunomida se basa principalmente en modelos farmacocinéticos poblacionales, a partir de datos provenientes de voluntarios sanos y pacientes con EM.

No se han realizado estudios de búsqueda de dosis formales. Las dosis de teriflunomida 7 mg/día y teriflunomida 14 mg/día testadas en los ensayos clínicos de fase II y fase III fueron seleccionadas en base a datos preclínicos y datos farmacocinéticos y clínicos obtenidos con leflunomida en la indicación de artritis reumatoide.

Tras la administración oral, la concentración máxima (C_{max}) se alcanza a las 1-4h, con una biodisponibilidad elevada (aproximadamente 100%). La administración conjunta con comida no tiene un efecto clínicamente relevante sobre su cinética.

Teriflunomida tiene alta afinidad por la unión a proteínas plasmáticas (>99%), y se distribuye principalmente en el plasma. Su metabolismo es moderado, mayormente mediante hidrólisis, siendo la oxidación una vía menor. Su eliminación se realiza principalmente a través de la bilis en forma inalterada y por secreción directa. Tras dosis repetidas de 14 mg, se estima que la t_{1/2z} es de aproximadamente 19 días, con una lenta aproximación a la concentración estacionaria de 100 días (3,5 meses) para obtener el 95% de las concentraciones estacionarias.

Con respecto a interacciones farmacológicas, se ha observado una disminución de aproximadamente el 40% en la exposición de teriflunomida en el tratamiento concomitante con inductores potentes de los CYP o de los transportadores (glicoproteína P). Colestiramina y carbón activado reducen de forma rápida las concentraciones plasmáticas de teriflunomida, mediante la interrupción del ciclo enterohepático. Esta interacción es la base del proceso de eliminación acelerada de teriflunomida con colestiramina o carbón activado.

En cuanto al efecto de teriflunomida sobre otros medicamentos, se ha descrito que puede producir un aumento de la exposición de substratos del CYP2C8 (repaglinida, paclitaxel, pioglitazona), de etinilestradiol, de substratos del transportador OAT3 (cefaclor, penicilina G, ciprofloxacino, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexate, zidovudina) BCRP (rosuvastatina, metotrexate, topotecan, sulfasalazina, danorubicina, doxorubicina) y OATP1B1/B3 (estatinas, nateglinida, repaglinida, rifampicina), por

lo que se recomienda precaución en el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. También disminuye la exposición a sustratos del CYP1A2 (cafeína, duloxetina, alosetron, teofilina).

No se ha descrito una interacción PK de teriflunomida con warfarina. Sin embargo se ha observado una disminución de hasta el 25% en el INR con el tratamiento concomitante. Por lo tanto, se recomienda monitorizar estrechamente el INR en pacientes tratados con teriflunomida y warfarina.

El impacto de factores como edad, peso corporal, sexo, raza y niveles de albúmina y bilirrubina sobre la cinética de teriflunomida es limitado ($\leq 31\%$).

La insuficiencia hepática leve y moderada o la insuficiencia renal grave no afectan la farmacocinética de teriflunomida. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en estos pacientes.

Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Eficacia (12,13)

Su eficacia se basa en dos estudios randomizados doble ciego, y controlados con placebo (TEMSE y TOWER) y un estudio randomizado con interferón beta-1a (s.c) como comparador activo (TENERE). Durante los estudios clínicos se evaluaron dos dosis de teriflunomida, 7mg y 14mg. Finalmente solo se comercializará la dosis de 14mg.

En los estudios TEMSE y TOWER, todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM con un curso clínico recurrente con/sin progresión, y al menos, 1 brote en el año anterior al ensayo o, al menos, 2 brotes en los 2 años anteriores al ensayo. La puntuación basal media en la escala EDSS fue $\leq 5,5$ (mediana basal 2,50), con una edad media de 37,9 años (rango 18-55 años), la mayoría de los pacientes tenían EMRR ($>91,5\%$), un grupo reducido EMSP o esclerosis progresiva con brotes. El número medio de brotes dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4, y un 36,2 % (TEMSE, sin datos en TOWER) de los pacientes presentaban lesiones basales captantes de Gadolinio. La duración media de la enfermedad, desde el inicio de los síntomas, fue de 8,7 y 8 años, en los estudios respectivamente. La mayoría de los pacientes en ambos estudios no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio (73% y 67,2%, respectivamente).

Los principales resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de Resultados de Eficacia (referencia 13)

	Estudio TEMSE		Estudio TOWER	
	TFN 14mg (n= 358)	PCB (n=363)	TFN 14mg (n=370)	PCB (n=388)
Criterios de valoración				
Tasa anualizada de brotes	0,37	0,54	0,32	0,50
Diferencia entre riesgos (IC del 95 %)	-0,17 (-0,26, -0,08) ²		-0,18 (-0,27, -0,09) ¹	
% pacientes sin recidivas en sem. 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0,72, (0,58, 0,89) ³		0,63, (0,50, 0,79) ¹	
% de progresión de la discapacidad mantenida a 3 meses (semana 108)	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0,70 (0,51, 0,97) ⁴		0,68 (0,47, 1,00) ⁴	
% de progresión de la discapacidad mantenida a 6 meses (semana 108)	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	

¹ p<0.0001; ² p<0.001; ³ p<0.01 ⁴ p<0.05 comparado con placebo. TFN = Teriflunomida. PCB = Placebo

En el estudio TEMSE, la tasa anualizada de brotes a los 2 años (variable principal), fue de 0,369 en los sujetos tratados con 14mg de teriflunomida [IC 95%: 0,308-0,441] y 0,539 en placebo [IC 95%:

0,466-0,623], (p<0,001); lo que implica una reducción del riesgo de 0,170 [IC del 95% (0,264; 0,076)].

Con respecto a la progresión de la discapacidad, la comparación con placebo demostró una reducción en la progresión mantenida a las 12 semanas para los tratados con teriflunomida. Sin embargo, la comparación de progresión de la discapacidad mantenida a las 24 semanas, no resultó estadísticamente significativa (p=0,1259).

En este estudio se realizó un análisis adicional de eficacia en el subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad, definida en el estudio como presencia de 2 o más brotes en un año y una o más lesiones captantes de Gadolinio en la RM. El efecto observado en este subgrupo de pacientes (n=127) con elevada actividad de la enfermedad fue consistente con respecto a la aparición de brotes y la progresión de la discapacidad mantenida durante 3 meses. En el subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad no hay datos disponibles de pacientes que no habían respondido a un tratamiento previo, completo y adecuado, con fármacos de primera línea.

En el estudio TOWER, la tasa anualizada de brotes a los 2 años (variable principal) fue de 0,319 [IC 95%: 0,267-0,381] en los sujetos tratados con 14 mg de teriflunomida y 0,501 en placebo [IC 95%: 0,432-0,581]; diferencia absoluta entre riesgos 0,182 [IC del 95% (0,270- 0,093)].

Con respecto a la progresión de la discapacidad, al igual que en el estudio TEMSE, solo la comparación con placebo demostró una reducción en la progresión mantenida a las 12 semanas para los tratados con teriflunomida 14mg.

En este estudio no se disponen datos de eficacia para el subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad, ya que no se obtuvieron datos de RM durante el estudio.

En el estudio TENERE, se incluyó el interferón beta-1a (IFN- β 1a) subcutáneo (con un dosis de 44 μ g 3 veces/semana) como comparador activo. La variable principal elegida fue “tiempo hasta riesgo de fracaso” (que incluye la aparición de un brote o la suspensión permanente del tratamiento en estudio, independientemente de la causa) y la tasa anualizada de brotes a los 2 años se incluyó entre las variables secundarias, entre otras. Se aleatorizaron 324 pacientes, durante un mínimo de 48 semanas (114 semanas máximo). Los resultados para la variable principal obtenidos por teriflunomida no fueron estadísticamente significativos, en comparación con IFN- β 1a (“tiempo hasta riesgo de fracaso”: 0,365 y 0,333 para IFN- β 1a, y teriflunomida 14mg, respectivamente, p=0,59). La tasa anualizada de brotes ajustada para la dosis de 14mg teriflunomida fueron similares a los del comparador activo (0,259 versus 0,216; respectivamente).

Seguridad (12,13)

En los estudios clínicos se detectaron las siguientes reacciones adversas con mayor frecuencia en los tratados con teriflunomida que en placebo: elevación de enzimas hepáticas, alopecia, diarrea, náuseas, neutropenia, linfopenia, aumento de las cifras de tensión arterial e infecciones.

Eventos de interés:

Efectos hepáticos

Se han descrito elevaciones de enzimas hepáticas, sobre todo durante los 6 primeros meses desde el inicio del tratamiento. Las enzimas hepáticas deben analizarse antes del inicio del tratamiento con teriflunomida. Durante los seis primeros meses de tratamiento, el control de las transaminasas debe realizarse cada 2 semanas y cada 8 semanas a partir de entonces. Debe suspenderse el tratamiento con teriflunomida ante la sospecha de hepatopatía y debe considerarse la suspensión de teriflunomida en pacientes que

presenten un incremento de las enzimas hepáticas (superior a 3 veces el ULN). Los pacientes con hepatopatía previa que reciben teriflunomida presentan un mayor riesgo de experimentar una elevación de enzimas hepáticas y deben ser monitorizados estrechamente.

Tensión arterial

Pueden producirse elevaciones de la tensión arterial durante el tratamiento con teriflunomida. Antes y durante el tratamiento con teriflunomida, deben monitorizarse las cifras de tensión arterial a intervalos regulares. La hipertensión debe controlarse adecuadamente antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Infecciones

Durante los estudios clínicos, no se ha detectado un aumento en la aparición de infecciones graves, en comparación con placebo. Sin embargo, debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, en caso de producirse una infección grave durante el tratamiento, éste deberá suspenderse el tratamiento y considerar la realización de un procedimiento de eliminación acelerada. No se recomienda que pacientes con infecciones activas, crónicas o agudas, incluyendo tuberculosis latente, inicien tratamiento con teriflunomida hasta la resolución de las mismas.

Alteraciones hematológicas

Se ha descrito la aparición de leucopenia (<15% de cifras basales como media), fundamentalmente en las 6 primeras semanas de tratamiento. Este descenso se estabilizó durante el tratamiento con teriflunomida, aunque las cifras se mantuvieron por debajo de los niveles basales. También se ha descrito la aparición de anemia y trombopenia, de menor intensidad. Los pacientes con alteraciones hematológicas preexistentes presentan un mayor riesgo de sufrir afectación de la médula ósea. Aquellos pacientes que durante el tratamiento desarrollen alteraciones hematológicas importantes, deberán suspender el tratamiento e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de teriflunomida.

Alopecia

La alopecia fue descrita en el 15,2% de los pacientes tratados con teriflunomida 14 mg, en comparación con el 4,3% de los tratados con placebo. En la mayoría de los casos la aparición se produjo durante los 6 primeros meses de tratamiento y se resolvió espontáneamente durante el tratamiento.

Embarazo y lactancia

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Los datos relativos al uso de teriflunomida en embarazadas son escasos, por lo que su uso está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad reproductora que no utilicen métodos anticonceptivos. En mujeres en edad fértil tras la suspensión de teriflunomida se recomienda esperar un periodo de dos años hasta la concepción si no se ha realizado un ciclo de eliminación acelerada del fármaco.

Los estudios realizados en animales han mostrado que teriflunomida se excreta en la leche materna. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana.

Otros efectos

Se han asociado casos de enfermedad pulmonar intersticial y reacciones cutáneas graves al tratamiento con teriflunomida. Hasta la fecha, no se ha detectado ningún caso en relación con teriflunomida. Sin embargo, en caso de aparecer síntomas respiratorios persistentes (disnea, tos) o reacciones cutáneas generalizadas graves, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con teriflunomida e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada.

En los estudios controlados con placebo, se notificaron 19 casos de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción

nerviosa (2,2% [15/685] en el grupo de 14 mg de teriflunomida, y del 0,6% ([4/708] para placebo). En 7 de los pacientes con neuropatía periférica, (4 con teriflunomida 14 mg) se suspendió el tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento, 2 de los 7 pacientes se recuperaron por completo.

DISCUSIÓN

Teriflunomida está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. Su eficacia se ha estudiado en una población con afectación leve-moderada (puntuación EDSS media en los ensayos: 2,50), incluyendo tanto pacientes no tratados previamente, como pacientes que no han respondido a otros tratamientos. La edad media de los pacientes incluidos fue aproximadamente 37 años y no se incluyeron pacientes > 55 años. No es esperable que la eficacia de teriflunomida sea diferente en la población mayor de 55 años, aunque es probable que su perfil de seguridad sea algo menos favorable que en la población estudiada, sin dejar de ser clínicamente manejable con las recomendaciones incluidas en la ficha técnica.

Estudios controlados con placebo

En ambos estudios controlados con placebo (TEMPO y TOWER) se demostró la superioridad de teriflunomida, con una reducción del riesgo de recaída, para la dosis de 14 mg de teriflunomida, de 0,17 y 0,18 recaídas/año, respectivamente. Esto supone una reducción del riesgo relativo del 31,5% y del 36,3%, respectivamente, similar a la publicada para IFN-β1a y acetato de glatirámico frente a placebo. Con respecto a la discapacidad, el tratamiento con teriflunomida 14 mg demostró una reducción en la progresión de la discapacidad a las 12 semanas, sin que se alcanzase la significación estadística en la discapacidad a las 24 semanas, aunque sí se observó una tendencia similar.

En cuanto a la eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad, los datos disponibles indican un efecto consistente en este subgrupo de pacientes, aunque este aspecto sólo se valoró en uno de los ensayos fase III analizados.

Estudios con comparador activo

La eficacia de teriflunomida se comparó directamente con interferón beta-1a (IFN-β1a) subcutáneo (Rebif[®], a dosis de 44µg 3 veces/semana) en el estudio TENERE. En este estudio, los resultados para la variable principal “riesgo de fracaso” no fueron estadísticamente significativos, pero hay que tener en cuenta que el comparador activo elegido ha demostrado tener una eficacia relevante frente a placebo en la reducción de brotes y en la reducción absoluta de progresión de la discapacidad.

Seguridad

Las reacciones adversas detectadas con mayor frecuencia en los tratados con teriflunomida que en el grupo placebo fueron la elevación de enzimas hepáticas, alopecia, náuseas, diarrea, alteraciones hematológicas, hipertensión arterial e infecciones. En los estudios clínicos con teriflunomida no se han detectado casos de enfermedad pulmonar intersticial y reacciones cutáneas graves, asociados al tratamiento con teriflunomida.

Debido al potencial de teratogenicidad de teriflunomida, existe contraindicación de embarazo en las mujeres en tratamiento con la misma, al igual que sucede con otros fármacos de primera línea.

Desde un punto de vista clínico, la monitorización de ciertos parámetros analíticos que requiere el tratamiento con teriflunomida es similar a la realizada en el seguimiento habitual de este tipo de pacientes y debe ser cuidadosa en los primeros 6 meses de tratamiento. Teriflunomida dispone de un procedimiento de

eliminación acelerada, útil en el manejo de sus potenciales toxicidades.

CONCLUSIÓN

En resumen, teriflunomida representa una alternativa oral con una eficacia similar y con un perfil de seguridad diferente al de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles.

El hecho de que se administre por vía oral puede representar una ventaja clara frente a otros tratamientos disponibles, pero este aspecto no debe de ser la única motivación para elegir el tratamiento óptimo en un paciente concreto.

Por lo tanto, en base a la eficacia y seguridad observadas, teriflunomida es una alternativa razonable de primera línea de tratamiento para pacientes con EMRR.

El tratamiento con teriflunomida debe realizarse en unidades/servicios hospitalarios con experiencia en el tratamiento de EM. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades/servicios que estén habituados al manejo de agentes modificadores del curso de la enfermedad (incluyendo inmunosupresores) y a la detección de las potenciales complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos de EM.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección del tratamiento ante un paciente concreto se basará fundamentalmente en criterios clínicos, teniendo en consideración criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Ffrench-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994; 343(8892):271-5.
2. Lublin y Reingold. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
3. Fernández et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012; 18(3):372-6.
4. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult scler* 2007; 13: 262-4.
5. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf (Acceso Julio 2013).
6. European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf (Acceso Julio 2013).
7. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf (Acceso Julio 2013).
8. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> (Acceso Julio 2013).

9. European Public Assessment Report for Tysabri®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf (Acceso Julio 2013).
10. European Public Assessment Report for Gilenya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf (Acceso Julio 2013).
11. García-Merino et al. 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.
12. European Public Assessment Report for Aubagio®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf [Acceso: Septiembre 2013].
13. Ficha técnica de Aubagio®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf [Acceso: Septiembre 2013].



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfredo R. Antigüedad

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Basurto, País Vasco.

Bonaventura Casanova Estruch

Neurólogo Coordinador de la Unidad de Esclerosis Múltiple-CSUR Hospital Universitari La Fe, Valencia.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Francisco Coret Ferrer

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Juan Antonio García Merino

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Grupo de Esclerosis Múltiple de Aragón

Óscar Fernández Fernández

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga.

Xavier Montalbán

Servicio de Neurología. Hospital Quirón, Barcelona.

Andrés Navarro Ruiz

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche.

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Arantxa Sancho López

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Agustín Sánchez Alcaraz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira, Valencia.

Servicio Aragonés de Salud

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia.

Pedro Zapater Hernández

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología y la Asociación Española de Lucha contra la Esclerosis Múltiple han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.