



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-PEGINTERFERÓN BETA 1A/V1/30072015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de peginterferón beta-1a (Plegridy®)

Fecha de publicación: 30 de julio 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 [IFN], acetato de glatirámico) (5-8), anticuerpos monoclonales (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 (dimetil-fumarato) y un inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas (teriflunomida).

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el consenso del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple (11) recomienda utilizar las siguientes opciones en el tratamiento inicial 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 considerados alternativas de tratamiento.

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.

PEGINTERFERÓN BETA-1A (PLEGRIDY®)

Peginterferón beta-1a (Plegridy®) está autorizado para el tratamiento de formas de EMRR en el adulto. La dosis recomendada es 125 microgramos en inyección subcutánea (s.c.) cada 2 semanas.

Farmacología (12,13)

Peginterferón beta-1a (PegIFN) es un interferón beta-1a conjugado con una molécula lineal de metoxi-poli (etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído de 20 kDa en el grupo alfa-amino del residuo aminoácido N-terminal.

El mecanismo de acción del Peg-IFN beta 1a en EM no se conoce con exactitud, pero se considera que es el mismo que los IFN beta no pegilados: la modulación de la respuesta inmune que desempeña un papel relevante en la patogenia de la EM. El hecho de que la molécula esté pegilada le confiere una semivida sérica prolongada en comparación con el interferón beta-1a no pegilado al protegerla de la degradación enzimática y otros mecanismos de aclaración.

El desarrollo clínico del Peg-IFN beta-1a está formado por cuatro ensayos clínicos fase I, para caracterizar su farmacocinética y farmacodinamia, y dos ensayos fase III, en pacientes con EMRR: el estudio 105MS301 (ADVANCE) y el estudio de extensión 105MS302 (actualmente sin publicar).

Desde un punto de vista farmacocinético, tras la administración s.c. de PegIFN beta-1a, se alcanzó la concentración máxima entre 1 y 1,5 días tras la administración. El PegIFN beta-1a presenta un volumen de distribución amplio y se postula que su principal vía de eliminación es renal.

En comparación con el IFN beta-1a no pegilado, la semivida sérica del PegIFN beta-1a es más prolongada (aproximadamente 2 veces mayor) y sus parámetros de exposición son también superiores (el AUC_{168h} es aproximadamente 4, 9 y 13 veces superiores y la C_{máx} es aproximadamente 2; 3,5 y 5 veces superiores, tras dosis únicas de 63, 125 y 188 microgramos respectivamente, en comparación con la administración intramuscular de 30 (6 MUI) microgramos de IFN beta-1a no pegilado).

Con respecto al potencial de interacción farmacológica, no se han realizado estudios específicos con PegIFN beta-1a. Se ha notificado que los IFN reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450, por lo que debe tenerse precaución cuando se administre PegIFN beta-1a de forma concomitante con medicamentos con un índice terapéutico estrecho y muy dependientes del sistema hepático del citocromo P450 para la eliminación.

En los estudios clínicos en pacientes con EM no se han observado interacciones farmacológicas relevantes entre PegIFN beta-1a y corticoides, tratamiento de elección de los brotes de EM.

En un estudio de dosis única con sujetos sanos y con sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal, se mostró un aumento fraccional en el AUC (13-62%) y la C_{max} (42-71%) en sujetos con insuficiencia renal, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis mostraron un AUC y una C_{max} similares a los sujetos con función renal normal. En base a estos resultados, no se considera necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

No se ha evaluado la farmacocinética de PegIFN beta-1a en pacientes con insuficiencia hepática.

Los datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años provienen de un análisis farmacocinético poblacional, el cual sugieren que la edad no afecta al aclaramiento del PegIFN beta-1a.

Eficacia

La eficacia del PegIFN beta-1a se basa en los datos del primer año de la fase controlada con placebo de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 2 años en pacientes con EMRR (estudio ADVANCE). No hay datos disponibles de estudios de la seguridad y la eficacia clínica que comparen directamente el IFN beta-1a pegilado con el no pegilado, o de pacientes que cambien entre IFN pegilado y no pegilado.

La variable principal del estudio ADVANCE fue la tasa anualizada de brotes (TAB) a lo largo de 1 año. Las variables secundarias más relevantes fueron la proporción de pacientes con brote, proporción de pacientes con discapacidad confirmada (a 12 y 24 semanas), junto con variables de neuroimagen indicadoras de la actividad de la enfermedad.

Se aleatorizaron 1.512 pacientes y recibieron 125 microgramos de peginterferón beta-1a s.c. cada 2 (n=512) o 4 (n=500) semanas, frente a placebo (n=500) durante 48 semanas. Durante el segundo año de seguimiento todos los pacientes recibieron tratamiento activo, siendo aleatorizados a recibirlo cada 2 o cada 4 semanas.

La población incluida tenía una edad media de 37 años (rango 18-61 años), con una duración media de la enfermedad de 3,6 años (mediana 2 años), una media de brotes 2,5 en los 3 años previos y una puntuación basal media en la escala EDSS de 2,5. La mayoría de pacientes (83%) no había recibido tratamiento previo, 47% pacientes había tenido ≥ 2 brotes en el año anterior al inicio del estudio, 38% pacientes tenía al menos 1 lesión basal con Gd+, la mayoría (92%) presentaba ≥ 9 lesiones basales en T2 y un 16% tenía una puntuación basal EDSS ≥ 4 .

Las tasas anualizadas de brotes fueron las siguientes: 0,397; 0,256 y 0,288, para placebo, PegIFN β -1a 125 microgramos cada 2 semanas y PegIFN β -1a 125 microgramos cada 4 semanas, respectivamente. Por lo tanto, el tratamiento con PegIFN β -1a 125 microgramos cada 2 semanas redujo significativamente la TAB en un 36%, en comparación con el placebo a un año (Tabla 1). También redujo el riesgo de brote en un 39% (p=0,0003), el riesgo de progresión de la discapacidad sostenida confirmado a las 12 semanas en un 38% (p=0,0383) y a las 24 semanas (análisis post-hoc) en un 54% (p=0,0069), el número de nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en un 67% (p<0,0001), el número de lesiones realizadas con Gd en un 86% (p<0,0001) y el número de lesiones hipointensas en T1 en comparación con el placebo en un 53% (p<0,0001).

Durante su evaluación (análisis post-hoc) (13), en los criterios de valoración de brote y de RM PegIFN β -1a 125 microgramos cada dos semanas mostró un efecto del tratamiento numéricamente mayor que el régimen de administración de PegIFN β -1a cada cuatro semanas en el primer año. Los resultados a los 2 años mostraron una disminución estadísticamente significativa en los pacientes tratados con PegIFN β -1a cada 2 semanas en comparación con los pacientes expuestos al régimen de cada 4 semanas (análisis post-hoc): la TAB (24%, p=0,0209), el riesgo de brote (24%, p=0,0212), el riesgo de progresión de la discapacidad con confirmación a las 24 semanas (36%, p=0,0459) y los criterios de valoración de RM (lesiones nuevas/que crecen en T2 del 60%, Gd+ del 71%, y lesiones hipointensas en T1 del 53%; p< 0,0001 para todos).

En base a los resultados obtenidos, que apuntan a que podría ser más ventajosa la administración cada dos semanas, finalmente solo se autorizó esta pauta de administración.

En este estudio se realizó un análisis adicional de eficacia en los subgrupos de pacientes con mayor actividad de la enfermedad (12):

- Pacientes con ≥ 1 brote en el año anterior y ≥ 9 lesiones en T2 o ≥ 1 lesión con Gd+ (n=1401), la TAB a 1 año fue de 0,39 para el placebo; 0,29 para PegIFN β -1a cada 4 semanas y 0,25 para la administración cada 2 semanas.
- Para los pacientes con ≥ 2 brotes en el año anterior y al menos 1 lesión con Gd+ (n=273), la tasa anual de brotes al año fue de 0,47 para el placebo; 0,35 para PegIFN β -1a cada 4 semanas y 0,33 para PegIFN β -1a cada 2 semanas.

Los resultados en ambos subgrupos fueron coherentes con los de la población general. Los resultados del segundo subgrupo (elevada actividad de la enfermedad, n=273) no fueron estadísticamente significativos.

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia mayor que con placebo) de PegIFN β -1a 125 microgramos s.c. cada 2 semanas fueron: eritema en el lugar de inyección, síndrome pseudogripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el lugar de inyección, astenia, prurito en el lugar de inyección y artralgias.

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

Reacciones adversas de interés

Síndrome pseudogripal

El 47% de los pacientes tratados con PegIFN β -1a 125 microgramos cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron síndrome pseudogripal (malestar general, escalofríos, dolor musculoesquelético, mialgias, cefalea, pirexia). Su incidencia fue mayor al inicio del tratamiento y disminuyó a lo largo de los primeros 6 meses. La mayoría de

Criterios de valoración	Placebo (n=500)	PegIFN β -1a 125mcg/2sem (n=512)	PegIFN β -1a 125mcg/4sem (n=500)
TAB			
Cociente de tasas	0,397	0,256	0,288
(IC95%)		0,64 (0,50-0,83) p=0,0007	0,72 (0,56-0,93) p=0,0114
Proporción de pacientes con brote			
Cociente de riesgo	0,291	0,187	0,222
(IC95%)		0,61 (0,47-0,80) p=0,0003	0,74 (0,57-0,95) p=0,020
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas*			
Cociente de riesgos	0,105	0,068	0,068
(IC 95%)		0,62 (0,40-0,97) p=0,0383	0,62 (0,40-0,97) p=0,0380
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas*			
Cociente de riesgos	0,084	0,040	0,058
(IC del 95%)		0,46 (0,26-0,81) p=0,0069	0,67 (0,41-1,10) p=0,1116

Tabla 1: Resumen de resultados (13). Cociente de riesgos: Hazard Ratio (HR); IC: Intervalo de confianza. * Se definió la progresión de la discapacidad sostenida como al menos un incremento de 1 punto desde EDSS basal ≥ 1 o un incremento de 1,5 puntos para los pacientes con EDSS basal de 0, sostenida durante 12/24 semanas.

pacientes (90%) presentó síntomas con una intensidad leve o moderada y ninguno se consideró de naturaleza grave. En la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE12, 14, <1% de los pacientes tratados con PegIFN β -1a suspendió el tratamiento debido a los síntomas pseudogripales.

Reacciones en el lugar de inyección

El 66% de los pacientes tratados con PegIFN β -1a 125 microgramos cada 2 semanas notificó reacciones en el lugar de inyección (eritema en el lugar de inyección, dolor, prurito o edema), en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría (95%) fueron de intensidad leve o moderada. Un paciente de 1468 pacientes tratados con PegIFN β -1a 125 microgramos en los estudios clínicos experimentó necrosis en el lugar de inyección, el cual remitió con el tratamiento médico habitual.

Alteraciones en las enzimas hepáticas

La incidencia de alteraciones en las enzimas hepáticas fue mayor en los pacientes tratados con PegIFN β -1a, en comparación con placebo. La mayoría de los aumentos fueron < 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se notificaron dos casos con hipertransaminemia combinados con hiperbilirrubinemia. En ambos casos, los pacientes presentaban anomalías en las pruebas de función hepática antes de recibir PegIFN β -1a y ambos casos remitieron tras su suspensión.

Trastornos hematológicos

Se observó leucopenia (recuento de leucocitos < $3 \times 10^9/l$) en 7% de los pacientes tratados PegIFN β -1a (1% de los que recibieron placebo). La disminución en los recuentos de leucocitos no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. Se notificaron 2 casos graves (< 1%) en los pacientes tratados con PegIFN β -1a: un paciente presentó trombocitopenia grave (recuento de plaquetas < $10 \times 10^9/l$) y otro paciente presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos < $0,5 \times 10^9/l$). Ambos casos se resolvieron tras suspender el tratamiento con PegIFN β -1a.

Reacciones de hipersensibilidad

La incidencia de acontecimientos de hipersensibilidad notificados fue similar en los tratados con PegIFN β -1a 125 microgramos de cada 2 semanas y placebo, con un 16% y 14%, respectivamente. Las reacciones de hipersensibilidad graves fueron infrecuentes (< 1%) y se recuperaron con tratamiento sintomático (antihistamínico y/o corticoides).

Trastornos neuropsiquiátricos

La incidencia global de acontecimientos adversos relacionados con depresión e ideación suicidas fue similar para los grupos tratados con PegIFN β -1a 125 microgramos cada 2 semanas y con placebo (8%). De igual forma, la incidencia de acontecimientos graves fue baja (< 1%) y similar en ambos grupos.

La incidencia de crisis epilépticas fue baja y comparable en ambos grupos (< 1%).

Otros efectos de interés

Se han notificado casos de síndrome nefrótico (con diferentes nefropatías subyacentes) y de microangiopatía trombótica (manifestada clínicamente como púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico), en pacientes tratados con medicamentos que contienen interferón beta. Los casos se notificaron en varios puntos temporales durante el tratamiento y pueden ocurrir desde varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas asociados a estas entidades clínicas y suspender el tratamiento con PegIFN β -1a en caso de aparecer alguna de ellas. Igualmente, se recomienda la

instauración temprana del tratamiento específico para estas entidades clínicas.

DISCUSIÓN

Plegridy[®] está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. Su eficacia se ha estudiado en una población con EMRR y afectación leve-moderada (puntuación EDSS media en los ensayos: 2.50), la mayoría de los pacientes no habían sido tratados previamente. La edad media de los pacientes incluidos fue aproximadamente 37 años, con <1% pacientes >59 años y no se incluyeron pacientes >62 años. Sin embargo, no es esperable que la eficacia de PegIFN β -1a administrado vía s.c. cada 2 semanas sea sustancialmente diferente en la población mayor de 59 años. Asimismo, aunque no se ha descrito el perfil de seguridad en pacientes >59 años, no existen tampoco indicios que sugieran que sea diferente al conocido de los IFN-beta no pegilados y por lo tanto, es previsible que sea clínicamente manejable con las recomendaciones incluidas en la ficha técnica.

La eficacia del PegIFN beta-1a se basa en datos provenientes del estudio ADVANCE, controlado con placebo, y en la actualidad no se disponen de datos que comparen directamente el PegIFN beta-1a con un IFN no pegilado, o de pacientes que cambien entre ambos. La comparación directa de PegIFN β -1a frente a IFN no pegilados u otros tratamientos de EM actualmente autorizados, sería muy útil para caracterizar la eficacia relativa de PegIFN β -1a y facilitaría su posicionamiento en la terapéutica actual de la EM. Teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas no ajustadas, el efecto observado frente a placebo parece ser similar al descrito en la literatura para los IFN beta no pegilados (con una reducción del 30%, aproximadamente, en la TAB).

Con respecto a la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado para PegIFN β -1a es similar al conocido para los IFN beta no pegilados, con el síndrome pseudogripal como una de las reacciones adversas más frecuente. Por lo general, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada y hasta la fecha no se han identificado señales o indicios nuevos, en comparación con IFN no pegilados.

Recientemente se ha notificado la existencia del riesgo de desarrollar síndrome nefrótico y microangiopatía trombótica asociados con el tratamiento con IFN no pegilados. No puede descartarse que este riesgo sea un efecto de clase farmacológica, por lo que debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con PegIFN β -1a.

Con respecto a la comodidad, el hecho de que se administre con una menor frecuencia que los IFN beta no pegilados puede representar una ventaja frente a éstos, pero este aspecto no debe de ser la única motivación para elegir el tratamiento en un paciente concreto. De hecho, durante los estudios clínicos la menor frecuencia de administración no se relacionó con una menor incidencia de reacciones frecuentes en el tratamiento con IFNs, como son las reacciones en el lugar de inyección (12).

CONCLUSIÓN

En resumen, PegIFN β -1a 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.

El tratamiento con PegIFN β -1a debe realizarse en unidades/servicios hospitalarios con experiencia en el tratamiento 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. French-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 septiembre 2014)
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 septiembre 2014)
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 septiembre 2014)
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 septiembre 2014)
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 septiembre 2014)
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 septiembre 2014)
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 Plegridy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002827/WC500170303.pdf (Acceso septiembre 2014)
13. Ficha técnica de Plegridy. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf (Acceso septiembre 2014)
14. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65.



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.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Óscar Fernández Fernández

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga.

Juan Antonio García Merino

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

Xavier Montalbán

Servicio de Neurología. Hospital Quirón, Barcelona.

Concepción Payares Herrera

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.

Servicio Aragonés de Salud

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía.

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

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 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.