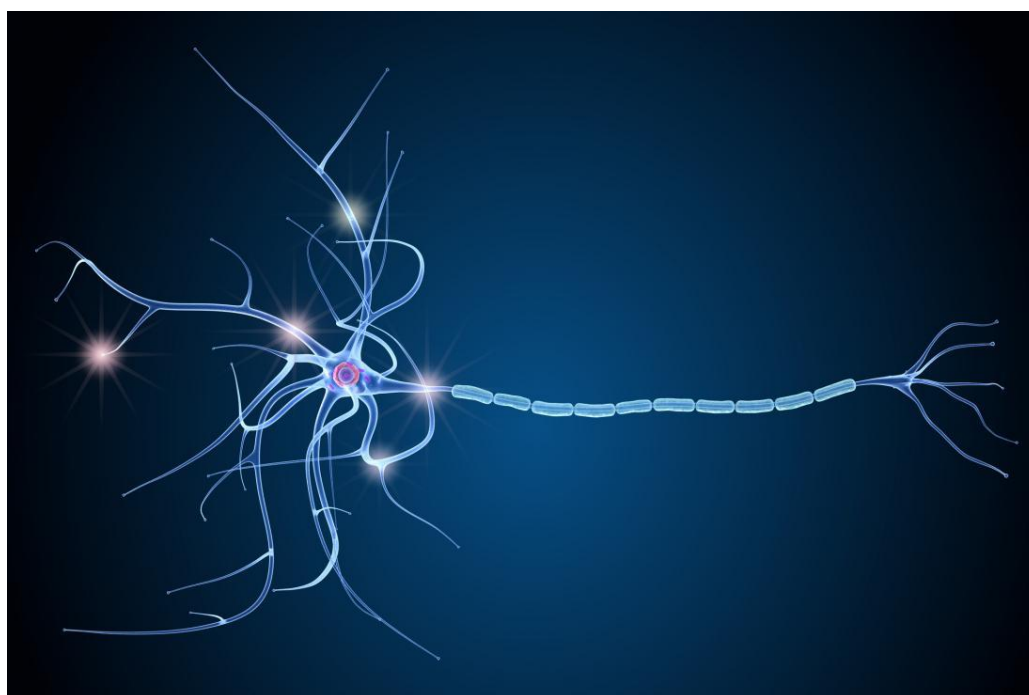




REVISIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. A PROPÓSITO DE UN CASO.



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Irene Sánchez Lobón



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

**REVISIÓN DEL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE. A PROPÓSITO DE UN CASO.**

Alumna: Irene Sánchez Lobón

Sevilla, Julio de 2019

Departamento de Farmacología

Tutora: Dra. Isabel Villegas Lama

Revisión Bibliográfica

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (SNC), es decir, se produce la destrucción de la vaina de mielina de las neuronas. Como consecuencia, se origina una alteración en la conducción del impulso nervioso apareciendo así los síntomas que varían desde neuritis óptica a síntomas motores. Y aunque la causa de dicha enfermedad es desconocida, se conocen dos factores predisponentes como son: los factores genéticos y los factores ambientales.

En la actualidad, no existe un tratamiento curativo, pero existen tratamientos para prevenir la discapacidad y mejorar los síntomas. Así pues, el mejor tratamiento es el que cumple con estos objetivos y presenta el menor número de reacciones adversas, siendo el tratamiento de primera línea los interferones beta.

El objetivo principal de este estudio ha sido conocer las causas del cambio de tratamiento que se llevó a cabo en nuestro caso clínico, es decir, el cambio de interferón beta-1b (Extavia®) a peginterferón beta-1a (Plegridy®), ocupando ambos la misma linealidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica, disponible en PubMed y Scopus, sobre la eficacia y los efectos adversos (EA) de ambos fármacos. Se han incluido todos los estudios en humanos desde el año 2014 hasta la fecha de hoy.

Entre los resultados más significativos encontramos que ambos fármacos son usados como primera línea en el tratamiento de dicha enfermedad y sus EA son similares. Sin embargo, en el caso de peginterferón beta-1a (Plegridy®), su molécula se encuentra pegilada, ofreciéndole una gran ventaja sobre interferón beta-1b (Extavia®), ya que aumenta la vida media del fármaco en el organismo conllevando a una disminución de la frecuencia de administración de dicho agente. Por lo tanto, se disminuyen los EA y como consecuencia se produce un aumento de la adherencia al tratamiento.

Tras la revisión, proponemos un tríptico informativo para el paciente y cuidadores con objeto de contribuir a su conocimiento de la enfermedad, y a un abordaje terapéutico que facilite al paciente la adherencia al tratamiento.

Palabras claves: MS (acrónimo anglosajón de Esclerosis Múltiple), Extavia, Plegridy, adverse events.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1 Concepto y sintomatología asociada | 1 |
| 1.2 Tipos | 2 |
| 1.3 Factores | 3 |
| 1.4 Epidemiología | 4 |
| 1.5 Patogenia | 5 |
| 1.6 Tratamiento farmacológico | 7 |
| 1.7 Tratamiento rehabilitador | 8 |
| 1.8 Dieta | 8 |
| 2. Objetivos | 9 |
| 3. Material y métodos | 9 |
| 4. Resultados y discusión | 11 |
| 4.1 Estudios sobre eficacia y seguridad del medicamento Extavia® | 13 |
| 4.2 Estudios sobre eficacia y seguridad del medicamento Plegridy® | 22 |
| 5. Conclusiones | 28 |
| 6. Bibliografía | 29 |
| 7. Anexos | 32 |
| 7.1 Anexo I: relación de tablas de resultados | 32 |
| 7.2 Anexo II: abreviaturas y acrónimos | 35 |
| 7.3 Anexo III: tríptico informativo para el paciente y cuidadores | 36 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto y sintomatología asociada

La esclerosis múltiple (EM) se reconoció como enfermedad hace 130 años. Cruveilhier (1835) y, posteriormente, Carswell (1838) fueron quienes llevaron a cabo sus primeras descripciones anatomopatológicas. Sin embargo, fue Charcot (1868) quien realizó la primera descripción minuciosa de los aspectos clínicos y evolutivos de esta enfermedad, y denominó a esta enfermedad esclerosis en placas (con este nombre es conocida la enfermedad en la bibliografía francesa y alude a los descubrimientos anatomopatológicos). Por otra parte, los autores ingleses la nombraron como esclerosis diseminada, haciendo reseña a la diseminación de las lesiones en el sistema nervioso central (SNC). Posteriormente, los autores norteamericanos la denominaron esclerosis múltiple, de manera que es el nombre que se usa actualmente para referirse a dicha enfermedad debido a que, por una parte, se refiere a la presencia de numerosas lesiones en el SNC y, por otra parte, se refiere a la presencia de numerosos episodios de disfunción neurológica (Fernández et al., 2005).

Por tanto, la EM se define como una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, degenerativa, autoinmune y crónica que afecta al SNC (Costa Arpín et al., 2018). Esta enfermedad se caracteriza por la destrucción de la vaina de mielina (CUN, 2019), daño axonal, inflamación y reacción glial, siendo la desmielinización predominante en las fases iniciales de la enfermedad, mientras que el daño axonal suele ser predominante en las fases crónicas y, por lo tanto, es lo que condiciona mayor grado de discapacidad (Costa Arpín et al., 2018). La desmielinización conlleva a una alteración en la conducción de los impulsos nerviosos y, como consecuencia, aparecen lesiones o placas focales en diversas zonas del SNC, fundamentalmente y de manera diseminada, en el encéfalo y médula espinal, con cierta inclinación por nervios ópticos, sustancia blanca del cerebro, tronco cerebral y médula espinal. Por estas razones, aparecen los síntomas de la EM (CUN, 2019).

Esta patología se manifiesta de forma variable e impredecible. Sin embargo, se conoce que los síntomas duran más de 24 horas y la separación con respecto a otros brotes es de, al menos, un mes. Entre dichos brotes, los enfermos logran una fase de remisión con estabilidad clínica. No obstante, los pacientes con esclerosis progresiva van a presentar, en cuanto a las funciones neurológicas, un deterioro progresivo y, por lo tanto, suman discapacidad lentamente e independientemente de los brotes. Así pues, los síntomas más relevantes son:

- Neuritis óptica: un 40% de los pacientes presenta este síntoma. Se produce una pérdida de la visión o percepción de los colores, llegando a ver incluso un punto negro o borroso.

- Mielitis transversa: es la carencia de fuerza o sensibilidad, principalmente en las piernas y el tronco.
- Síndromes de tronco: se caracteriza por presentar visión doble, vértigo, disfagia, etc.
- Síntomas motores: se refiere a la debilidad. Este síntoma lo presentan el 89% de los enfermos en algún periodo de la enfermedad.
- Espasticidad: es el aumento del tono muscular y la resistencia al movimiento pasivo de los miembros.

Además, también hablamos de dolor, alteración del equilibrio, depresión, fatiga, disfunción sexual, intolerancia al calor como síntomas característicos de la EM (Costa Arpín et al., 2018).

1.2 Tipos

La forma de presentación de la EM, dependiendo de la duración y los síntomas presentes en el paciente, se puede clasificar de la siguiente forma (figura 1):

- Síndrome Clínico Aislado (CIS): la mayoría de los enfermos comienzan con un episodio único de disfunción neurológica que se resuelve completa o parcialmente. Dichos pacientes son considerados CIS si no cumple criterios de diseminación temporal o espacial. Por el contrario, en caso de cumplimiento se consideraría EMRR. Si se recibe un tratamiento modificador de la enfermedad (DMT) antes de un segundo brote, se reducirá la actividad inflamatoria, el deterioro cognitivo y el riesgo de progresión de discapacidad a largo plazo (Costa Arpín et al., 2018).
- Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR): es el tipo de esclerosis múltiple más común ya que el 85% de los pacientes son afectados por este tipo de esclerosis (FEM, 2019). Se caracteriza por presentar los síntomas en forma de brotes o episodios de déficit neurológico de duración variable, los cuales suelen ser mayor de 24 horas e incluso pueden durar días, semanas o meses. Además, los síntomas variarán de un brote a otro ya que dependerá de la zona del SNC que haya sido afectada, y también existirá un grado variable de recuperación seguidamente de un periodo de remisión sintomática. Por lo tanto, los síntomas más frecuentes en dicho tipo de EM son trastornos en la visión, pérdida de fuerza muscular y destreza, adormecimiento de extremidades, hormigueo, dolor y problemas de equilibrio, entre otros (Costa Arpín et al., 2018).

- Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP): sobre el 15% de los pacientes son afectados por este tipo de esclerosis. En este caso, la aparición de los síntomas se produce de forma progresiva (Costa Arpín et al., 2018).
- Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP): sobre el 25 % de los pacientes que presentan EMRR, con el paso del tiempo, sufren un empeoramiento neurológico progresivo que conlleva a este tipo de EM (FEM, 2019).
- Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente (EMPR): es el tipo de EM menos frecuente, sobre el 3% de los pacientes son afectados por este tipo. Se caracteriza por la presencia de brotes esporádicos durante la progresión de la enfermedad (FEM, 2019).
- Esclerosis Múltiple Benigna (EMB): es el tipo de EM que le permite al paciente mantener su capacidad funcional. Esta forma se presenta durante los primeros 10-15 años de la enfermedad. Sin embargo, derivará con el paso del tiempo a EMSP (Carretero Ares et al., 2001).

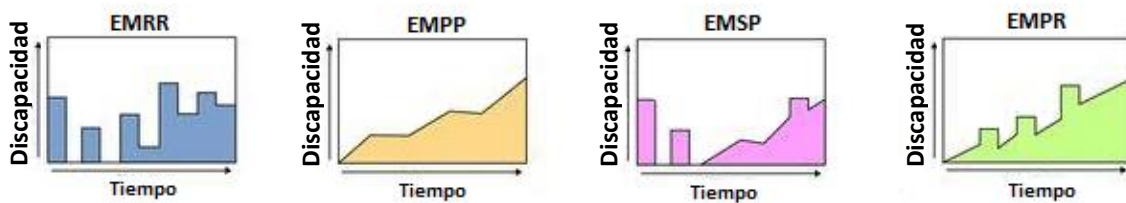


Figura 1: Tipos de Esclerosis Múltiple. Fuente: modificada de Martínez-Altarríbaa et al, (2015).

1.3 Factores

La etiología de la EM es desconocida, no se sabe a ciencia cierta la causa o algún marcador específico de la enfermedad (CUN, 2019). No obstante, existen dos factores predisponentes bastante claros (Costa Arpín et al., 2018):

1. Factores genéticos: se ha observado que los descendientes de los enfermos tienen un alto riesgo de sufrir la enfermedad. Si hablamos en porcentaje, el riesgo aumentaría de un 2-4%, a diferencia del 0.1% de probabilidad de la población general. Por otra parte, los estudios de asociación genética han descrito más de 200 variantes que aumentan el riesgo de presentar la enfermedad. De estos, el más significativo es el haplotipo HLA DRB1*1501, que multiplica por tres la probabilidad de desarrollar la enfermedad.

2. Factores ambientales: la exposición solar y el déficit de vitamina D son los factores ambientales más significativos, por lo que las zonas más distantes del ecuador tienen mayor probabilidad de padecer la enfermedad.

Sin embargo, esta enfermedad se puede considerar multifactorial ya que también han sido estudiados como factores el consumo de tabaco (siendo mayor en hombres e incrementado con la cantidad y la duración del hábito tabáquico), la obesidad infantil (multiplica por dos el riesgo de padecer la enfermedad, aunque también podría ser por los bajos niveles de vitamina D que presentan los obesos), la dieta, la microbiota intestinal y la infección por virus de Epstein Barr (Otero et al., 2019). No obstante, ninguno de los factores ha resultado tener un efecto predominante para el desarrollo de la enfermedad (Costa Arpín et al., 2018).

1.4 Epidemiología

La EM es una enfermedad muy prevalente, de manera que se calcula que en España existen alrededor de 50-300 casos por cada 100.000 habitantes (Costa Arpín et al., 2018), 600.000 casos en Europa y más de 2.000.000 casos en el mundo (AEDEM, 2019), constituyendo así una de las causas más habituales de discapacidad neurológica en adultos jóvenes (Porras-Betancourt et al., 2007).

Esta enfermedad suele aparecer entre los 20-45 años, no obstante, también se inicia en la infancia y edades avanzadas. Por otra parte, tres cuartas partes de los pacientes son mujeres, aunque está aumentando la prevalencia en varones debido al incremento de la incidencia en las mujeres (Costa Arpín et al., 2018).

En cuanto a localización geográfica, esta enfermedad presenta un patrón latitudinal por lo que podemos establecer tres zonas en relación a su prevalencia (Otero et al., 2019) (figura 2):

- Zona de riesgo alto (>100): norte y sur de Europa, norte de EEUU y Canadá.
- Zona de riesgo medio (100-20): Australia y centro de Europa.
- Zona de riesgo bajo (<20): Asia, África y América central y del sur.

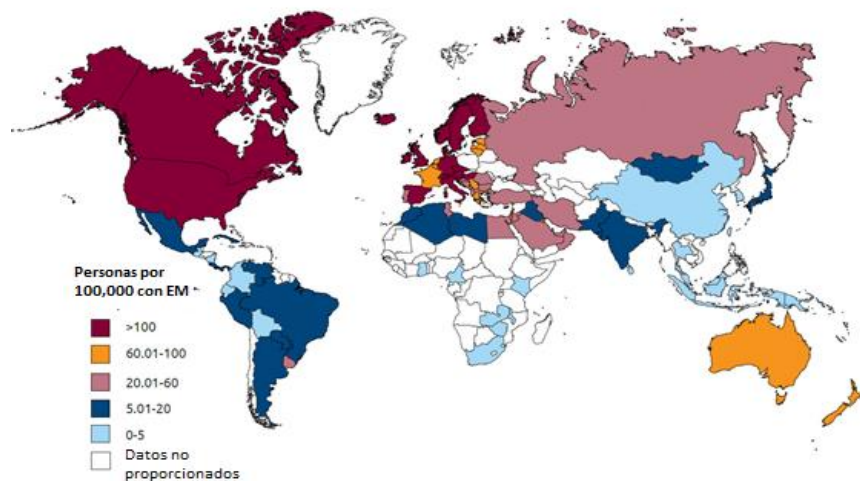


Figura 2: Prevalencia de EM en el mundo. Fuente: MS International Federation.

1.5 Patogenia

La patología de esta enfermedad indica que se trata de una alteración del sistema inmunitario, no siendo clara aun su etiología. El sistema inmune de los enfermos que presentan EM lleva a cabo una activación anómala, creando una respuesta inflamatoria y dañando al SNC. Las células T autorreactivas se activan en la periferia por la presentación del antígeno, siendo desconocido el antígeno que produce esta respuesta en el organismo (Costa Arpín et al., 2018; Porras-Betancourt et al., 2007). Dichas células, las cuales llevan el marcador de superficie CD4+, se diferencian en efectores bajo la influencia de las quimiocinas locales. Además, las células B se activan para producir anticuerpos, por lo que, debido a la producción de la quimiotaxis, adhesión y migración, se asocia un movimiento de células linfoides activadas a través de la barrera hematoencefálica (BHE) debilitada. Numerosas señales antiinflamatorias y proinflamatorias compiten para mantener la salud del SNC, sin embargo, la inflamación que se produce conduce a la activación de macrófagos y, como consecuencia, a la desmielinización, degeneración axonal y apoptosis (figura 3) (Kieseier, 2011).

Por lo tanto, debido a dicho daño producido, surgen lesiones focales en la sustancia blanca, que son las denominadas placas donde se produce la desmielinización. Dichas lesiones o placas suelen ser numerosas y pueden localizarse por todo el SNC, siendo su tamaño variable. Además, también pueden aparecer placas en la sustancia gris con el inconveniente de que es más difícil su identificación (Fernández et al., 2005).

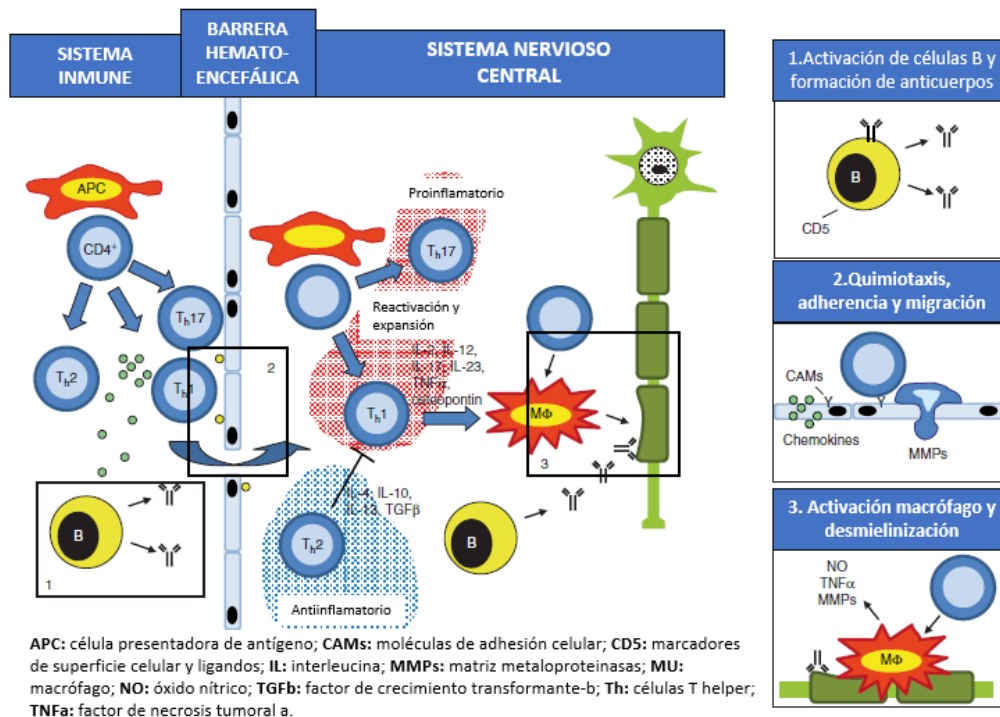


Figura 3: Patogénesis de la Esclerosis Múltiple. Fuente: modificada de Kieseier (2011).

Así pues, las placas de desmielinización se pueden clasificar en dos tipos (Fernández et al., 2005):

- **Lesión aguda:** se caracteriza por bordes mal definidos y por un infiltrado inflamatorio mayoritariamente de linfocitos T y linfocitos B. También se produce una pérdida de oligodendrocitos.
- **Lesión crónica:** se caracteriza por ser la lesión clásica de la anatomía patológica de la enfermedad, en la cual no existe mucha actividad inflamatoria, pero, sin embargo, hay una importante pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos, presentando incluso axones desmielinizados.

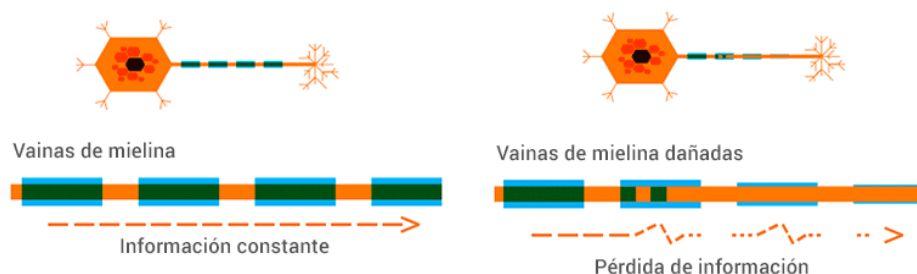


Figura 4: Lesiones provocadas en las vainas de mielina en un paciente con EM. Fuente: FGMS (2017).

1.6 Tratamiento farmacológico

Para tratar la EM se tiene en cuenta que el principal objetivo de su tratamiento es prevenir la discapacidad, así como disminuir la periodicidad, gravedad y duración de las recaídas, además de mejorar los síntomas y recuperar la funcionalidad. Por lo tanto, se concluye que el mejor tratamiento será aquel que cumpla con los objetivos citados y presente el menor número de reacciones adversas (Porras-Betancourt et al., 2007).

En el momento de los brotes de la enfermedad (figura 5), el tratamiento que se ha demostrado que es eficaz es la metilprednisolona oral, ya que la corticotropina (ACTH) está en desuso. En el caso de brotes graves y, además, con respuesta no favorable a metilprednisolona o alergia, se lleva a cabo plasmaféresis obteniéndose una respuesta favorable.

En el caso de llevar a cabo un DMT (debido a que no existe un tratamiento curativo), contamos con varios fármacos para tratar dicha enfermedad. Este tratamiento tiene acción antiinflamatoria y, además, pueden tener indirectamente un efecto sobre la neurodegeneración. Sin embargo, con respecto a la atrofia cerebral, su efecto es moderado (Costa Arpín et al., 2018).

Los fármacos de primera línea (figura 5) más representativos son el interferón beta, siendo este el fármaco de elección para la EMRR. Los interferones son citoquinas con acciones antivirales, antiproliferativas y antitumorales, aunque se diferencian en sus características inmunomoduladoras. Todas estas propiedades hacen que estas moléculas tengan un gran potencial terapéutico aplicable. Gracias a las técnicas de ADN recombinante (rADN) se dispuso de IFN β en cantidad suficiente para su introducción en clínica. Actualmente, existen tres medicamentos autorizados con IFN β como principio activo, siendo Betaferón®/Extavia® (IFN β -1b), y Avonex® (IFN β -1a i.m.) y Rebif® (IFN β -1a s.c.). Dichos medicamentos poseen algunas características diferentes entre sí, además de diferenciarse en la vía de administración y en su posología.

Asimismo, hay una variante que se trata del IFN β -1a pegilado (Plegridy®) el cual permite que el efecto terapéutico sea más duradero y, como consecuencia, se requiera un menor número de inyecciones (Zaragozá García and Ibarra Lorente, 2002).

Además, también existe como tratamiento de primera línea el acetato de glatirámico, dimetilfumarato y teriflunomida.

Por otra parte, con respecto a los fármacos de segunda línea (figura 5) encontramos fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab y mitoxantrona.

También, podemos contar con otros fármacos como rituximab y trasplante de médula ósea, así como otros tratamientos que en estos momentos están en investigación.

En el caso de llevar a cabo un tratamiento sintomático, el objetivo será disminuir los síntomas de la enfermedad y aumentar la calidad de vida de los pacientes. Con este tratamiento, se tratará la espasticidad, fatiga, trastorno de la marcha, ataxia y temblor entre otros síntomas típicos de la enfermedad (Costa Arpín et al., 2018).

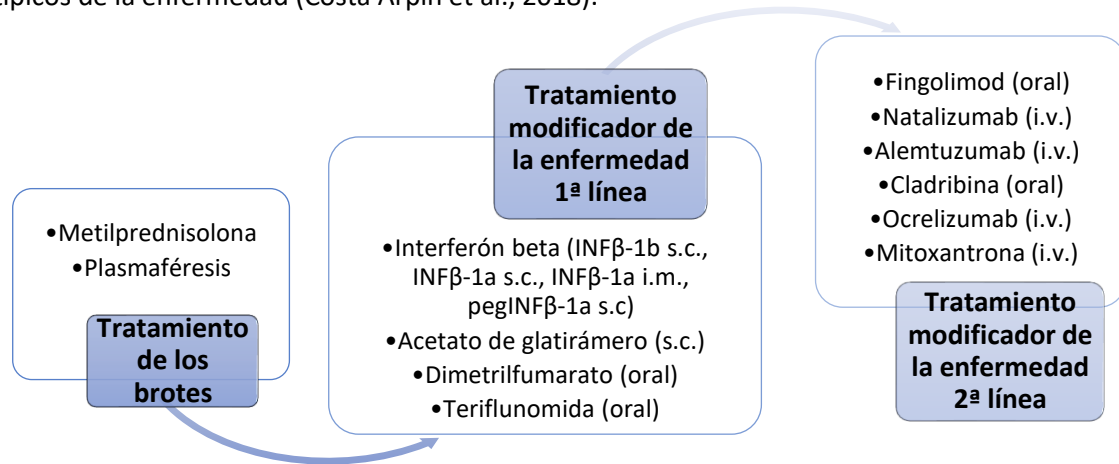


Figura 5: Clasificación de las diferentes líneas de tratamiento para Esclerosis Múltiple.
Fuente: Costa Arpín et al. (2018)

1.7 Tratamiento rehabilitador

Para que se pueda llegar a producir una mejoría funcional importante, hay que llevar a cabo un tratamiento rehabilitador (neurorrehabilitación), que deberá ser un método integral donde se contemple fisioterapia, psicoterapia y terapia ocupacional, así como cuidados de las alteraciones de los esfínteres. Así pues, el tratamiento rehabilitador les ofrecerá beneficios físicos, psicológicos que proporciona a los enfermos la mayor autonomía posible (Fernández et al., 2005).

1.8 Dieta

En cuanto a la dieta, lo más recomendado es una dieta mediterránea, la cual puede ser suplementada con ácidos grasos poliinsaturado, ya que se ha confirmado que son beneficiosos, además de la vitamina E y la vitamina D. Sin embargo, deberán evitarse las dietas estrictas ya que influyen desfavorablemente. No obstante, no existe ninguna dieta demostrada que ofrezca la cura de la enfermedad ni existe ninguna demostración de que la dieta modifique la EM (Fernández et al., 2005).

2. OBJETIVOS

Con todos estos antecedentes, se plantearon los siguientes objetivos:

- Por un lado, como objetivo principal, la autora de este trabajo pretendió dar respuesta a las dudas planteadas acerca del cambio de medicación experimentado en el tratamiento farmacológico de una persona que, además de pertenecer a su círculo de amistades, padece de EM del tipo recurrente remitente de 7 años de evolución, estudiando las evidencias científicas que avalan el cambio de medicación utilizada en su tratamiento: el cambio de interferón beta(IFN β)-1b (Extavia[®]) a peginterferón beta(pegIFN β)-1a (Plegridy[®]), ambos fármacos de primera línea en el tratamiento de la EM.
- Por otro lado, y tras la revisión bibliográfica realizada, la autora elaboró un tríptico informativo al paciente y cuidadores, con objeto de contribuir a su conocimiento de la enfermedad, y a un abordaje terapéutico que facilitara a los pacientes la adherencia al tratamiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El método utilizado para realizar este trabajo ha sido una revisión sistemática de la literatura, y la presente memoria ha sido elaborada con la información obtenida en un periodo de tiempo comprendido entre Enero y Mayo del presente año 2019, utilizando las bases de datos PubMed y Scopus.

La búsqueda se llevó a cabo mayoritariamente en inglés, ya que se trata de la lengua vehicular en el campo científico.

La estrategia utilizada para la búsqueda bibliográfica fue mediante los siguientes descriptores: MS (acrónimo anglosajón de Esclerosis Múltiple), Extavia, Plegridy y adverse events.

Para la búsqueda, el operador booleano usado fue "AND", el cual fue utilizado para relacionar las palabras clave con la finalidad de hallar la totalidad de artículos existentes y válidos según el objetivo marcado en el trabajo. Por lo tanto, dicho conector fue usado entre las palabras o conjunto de palabras para dar una mayor sensibilidad y especificidad a la búsqueda.

En la base de datos Pubmed, y con esta metodología de búsqueda, se encontraron 68 artículos. Posteriormente, se procedió a seleccionar los artículos a través de la lectura de los resúmenes,

para así saber cuáles eran aplicables al tema estudiado, y como resultado, los artículos seleccionados fueron 15.

Posteriormente, se llevó a cabo la misma búsqueda en la base de datos Scopus, utilizando las mismas palabras clave y, como resultado, los artículos seleccionados fueron 21. A continuación, se procedió a seleccionar los artículos a través de la lectura de los resúmenes, para así saber cuáles eran aplicables al tema estudiado, además de eliminar aquellos artículos de Pubmed que ya habían sido escogidos para evitar duplicidades. Como resultado, se obtuvieron 4 artículos.

Los criterios de inclusión de dicha revisión bibliográfica han sido:

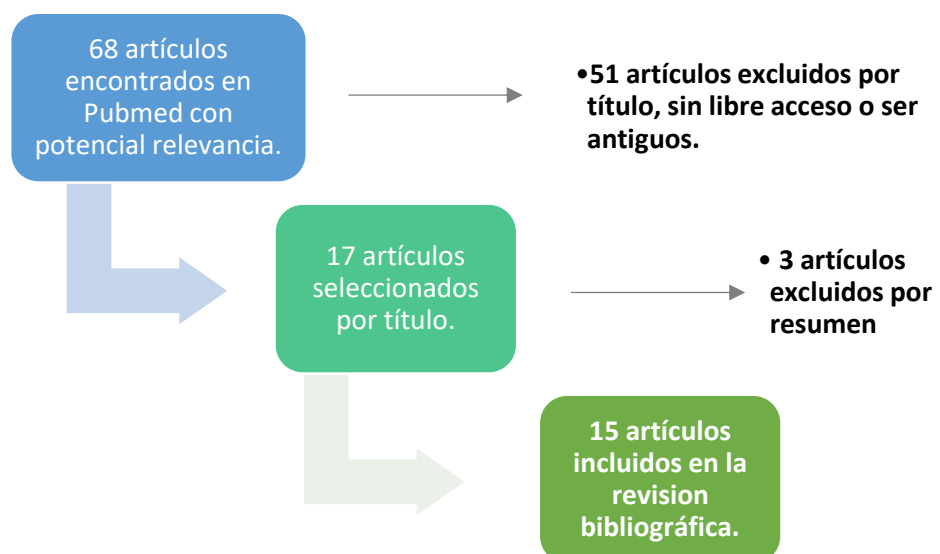
- Artículos en lengua inglesa.
- Modelos humanos.
- Artículos cuya publicación fue posterior del año 2014.

Y los criterios de exclusión del trabajo fueron aquellos artículos que:

- Estaban redactados en lengua no inglesa.
- No eran de libre acceso.
- Eran estudios en animales.
- Fueron publicados anteriormente al año 2014.
- Estaban repetidos.

Seguidamente se exponen los diagramas de flujo de la selección de artículos de las dos búsquedas (figura 6):

Búsqueda realizada en Pubmed:



Búsqueda realizada en Scopus:

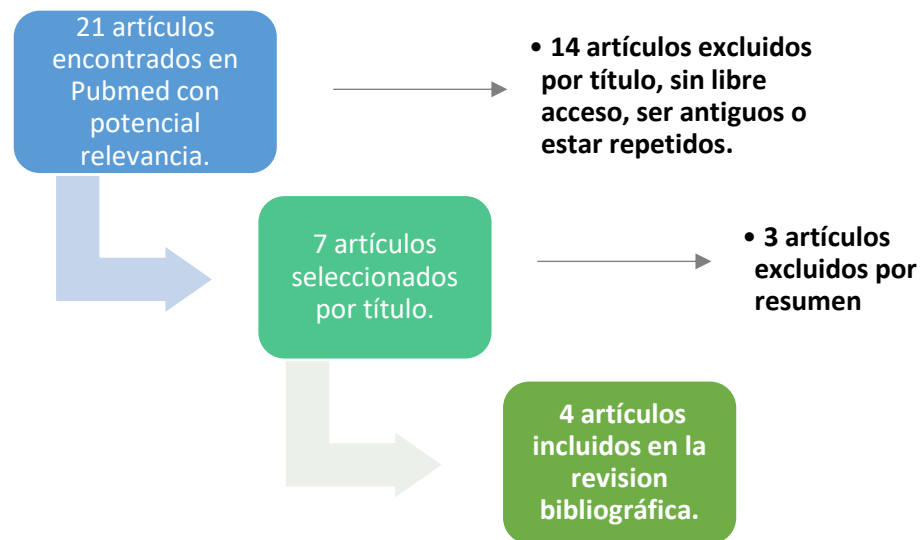


Figura 6: Diagramas de flujo de la selección de artículos de la búsqueda en PubMed y en Scopus.

Con la finalidad de organizar la información obtenida, se hizo un guion en forma de tabla donde se clasificaron los artículos seleccionados para el estudio (Anexo I), y de cada uno de ellos se analizó la información clave.

Así mismo, y a partir de toda la literatura científica consultada para la redacción de esta memoria, se procedió a elaborar un tríptico informativo para pacientes y cuidadores sobre el uso racional de las dos especialidades medicamentosas que se han estudiado.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para estudiar las evidencias científicas que avalan el cambio de medicación utilizada en el tratamiento de una paciente de EM, del tipo recurrente remitente de 7 años de evolución, de IFN β -1b (Extavia[®]) a pegIFN β -1a (Plegridy[®]), ambos fármacos de primera línea en el tratamiento de la EM, y que motivan este estudio, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed y Scopus, y se seleccionaron un total de 19 artículos. Para facilitar la labor de análisis de la información que pudiera obtenerse de estos artículos, se procedió a elaborar dos tablas en las que se recogió información acerca de los estudios sobre eficacia y seguridad para ambas especialidades farmacéuticas (Anexo I).

Así, en la búsqueda realizada se encontraron principalmente dos tipos de artículos. Por un lado, los que tenían como objetivo investigar el medicamento Extavia® y sus EA y, como consecuencia de dichos EA, la adherencia al tratamiento. Por otro lado, se estudiaron los artículos que llevaban a cabo la investigación de la especialidad Plegridy® y también sus EA, además de la adherencia. Este último fármaco se estudió debido al cambio de tratamiento que se tuvo que llevar a cabo en la paciente debido a los EA presentados por el consumo de Extavia®. Por lo tanto, se estudiaron dichos fármacos paralelamente para realizar evaluaciones con el fin de comprobar si el fármaco actualmente administrado a la paciente (pegIFN β -1a) tiene menos EA y como consecuencia, favorece la adherencia a dicho tratamiento mayor adherencia a dicho tratamiento. Y, de esta forma, hemos clasificado el análisis de los resultados en dos apartados, uno de ellos dedicado a los estudios llevados a cabo sobre el medicamento Extavia®, que se corresponde con la tabla 1 del Anexo I, y otro apartado correspondiente a los estudios al medicamento Plegridy® (tabla 2 del Anexo I).

La acción del IFN β -1b (Extavia®) y del pegIFN β -1a (Plegridy®) en la enfermedad no es totalmente conocida, pero se sabe que las propiedades modificadoras de respuesta biológica de los fármacos están mediadas por sus interacciones con receptores celulares específicos que se encuentran localizados en la superficie de las células humanas (EMA, 2014). Por lo que el mecanismo de acción del IFN β es complejo e incluye efectos en múltiples niveles de la función celular: al unirse a receptores específicos de las células humanas, parece incrementar de manera directa la expresión y la concentración de agentes antiinflamatorios, a la vez que reduce la expresión de las citocinas proinflamatorias. Esta unión inicia una compleja cascada de eventos intracelulares que conlleva la expresión de varios productos y marcadores génicos, los cuales se han medido en el suero y en las fracciones celulares de la sangre extraída de pacientes que han sido tratados. Por lo que, al disminuir la expresión de citocinas proinflamatorias, disminuye la proliferación de células B y, como consecuencia, se disminuye el daño causado en la neurona (Figura 7) (Madsen, 2017).

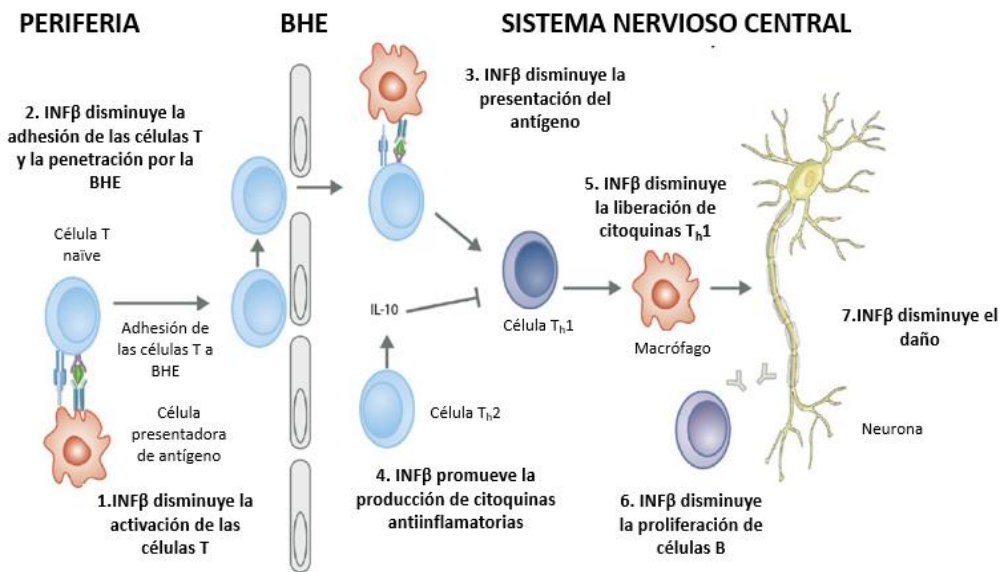


Figura 7: Mecanismo de acción de interferón beta. Fuente: modificada de Madsen (2017).

4.1 Estudios sobre eficacia y seguridad del medicamento Extavia®

Como ya explicamos anteriormente, la EM es una enfermedad que se caracteriza por ser un padecimiento degenerativo y crónico con base autoinmune, aunque se desconoce su etiología.

El $IFN\beta$ -1b subcutáneo (Extavia®) (Figura 8) fue el primero en recibir la aprobación para su uso en el tratamiento de la EM por parte de la Administración Americana de Medicamentos y Alimentos (FDA) en 1993 contó con la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 1995 (Zettl et al., 2018). Dicho medicamento se trata de un vial que contiene el principio activo y un disolvente. Una vez reconstituido, cada mililitro contiene 250 microgramos de principio activo y esta solución debe administrarse vía subcutánea (EMA, 2014)

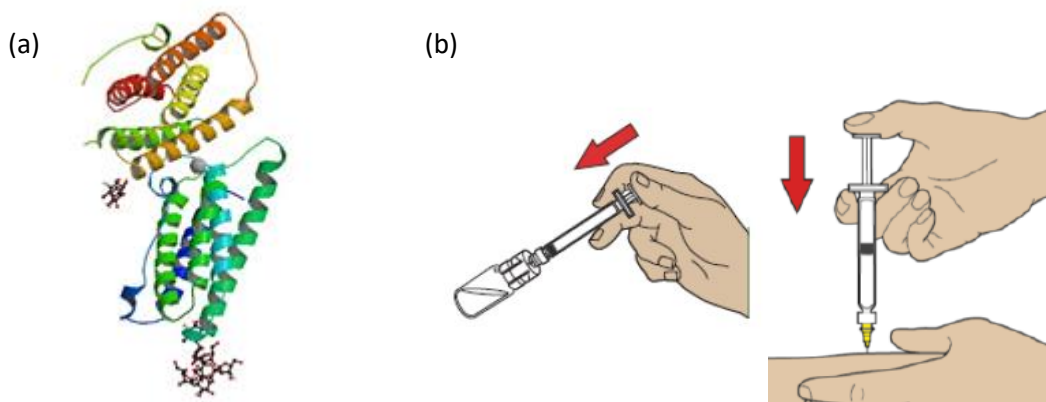


Figura 8: (a) Estructura molecular de interferón beta-1b (Fuente: Drug Bank, 2019); (b) Administración de Extavia®. Fuente: EMA (2014)

En el estudio llevado a cabo por Tramacere et al. (2015) (Anexo I, tabla 1) los autores evaluaron varios tratamientos como monoterapia, hasta un total de 15 (Figura 5), en comparación con placebo para uso en adultos con EMRR mediante ensayos controlados aleatorios. Entre los tratamientos investigados se encuentra Extavia®. Para llevar a cabo este estudio, con una duración de 24 meses, se requirieron 25113 pacientes que presentaban EMRR. Los principales EA de los interferones beta son reacciones locales en la zona de inyección y síntomas parecidos a la gripe, presentando hipertermia. Sin embargo, si se compara los efectos adversos con el grupo placebo, no hubo una diferencia significativa en la proporción de participantes con eventos adversos graves. No obstante, dicha información de eventos adversos graves fue escasa, basada en un número muy bajo de eventos, además de mal informados y caracterizados.

En el mismo año, Freidel et al. (2015) (Anexo I, tabla 1) llevaron a cabo un estudio prospectivo y longitudinal durante 12 meses con 174 pacientes para evaluar la aceptación de los pacientes sobre el Programa Extracare como objetivo principal, y evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con Extavia® como objetivo secundario. Con el programa Extracare se intentó proporcionar a los pacientes con EM diversos tipos de asistencia para mejorar la satisfacción con el tratamiento. A pesar de los altos niveles de satisfacción percibida de los pacientes, la falta de eficacia y las EA siguen siendo las razones más frecuentes de no adherencia, quedando patente que el tratamiento diferido o el bajo nivel de adherencia proporcionan menos beneficios que el tratamiento continuo. Se ha estudiado que existen tres factores que limitan con frecuencia la adherencia al tratamiento de la EM:

- En primer lugar, a los pacientes que no experimentan recaídas o síntomas durante largos periodos, les resulta difícil aceptar la necesidad de un tratamiento crónico, aunque también existe el pensamiento a la inversa, es decir, los pacientes podrían cuestionar la eficacia del tratamiento si se produce un empeoramiento de la enfermedad, aunque se hayan adherido a la terapia.
- En segundo lugar, todos los DMT utilizados actualmente requieren autoinyección, con frecuencias de administración que varían de diarias a semanales. La ansiedad por inyección es una carga para muchos pacientes por lo que va a producir la interrupción del tratamiento.
- En tercer lugar, la aparición de EA, como las reacciones en el lugar de la inyección y los síntomas similares a los de la gripe o los síntomas acompañantes de la EM (depresión, fatiga o deterioro cognitivo) también pueden reducir la probabilidad de que los pacientes se adhieran a la terapia.

Por lo que entre los pacientes que habían cambiado a otra medicación se observó que en 20 de los 169 pacientes (11.83%) se dieron como razones para el cambio la insatisfacción con el manejo del fármaco y la mala adherencia al tratamiento; el costo (en el caso de España no sería una razón debido a que se trata de medicamentos de dispensación hospitalaria) se informó como razón de cambio para 38 pacientes (22.49%); y 57 pacientes (32.76%) pacientes tuvieron enfermedades previas y concomitantes, especialmente hipertensión (7.47%) y depresión (6.32%).

Posteriormente, Lynd et al. (2016) (Anexo I, tabla 1) llevaron a cabo un estudio de “escala mejor-peor” (método cualitativo con estadísticas descriptivas) para cuantificar las preferencias de diferentes atributos del tratamiento para la EM. El tiempo requerido para este estudio fue el necesario en contestar el cuestionario, y hubo una participación de 189 pacientes. Para llevar a cabo dicho estudio, se cuestionó las preferencias para la terapia con medicamentos para la EM. Para ello, se llevó a cabo dos modelos: el primero fue el “modelo de clase uno”, e incluyó a todos los encuestados proporcionando un gradiente de preferencia adecuado para cada atributo. Como resultado, se obtuvo que el atributo menos deseado fueron los eventos adversos. Sin embargo, retrasar la progresión en 8 años fue la característica más deseada y prevenir la recaída en 8 años fue el segundo atributo más preferido. Con respecto a la vía de administración, las inyecciones diarias fueron la vía menos deseable por lo que las infusiones diarias orales y anuales o bianuales fueron las estrategias de administración más preferibles. Por lo tanto, los encuestados mostraron una mayor preferencia por cualquier progresión demorada, cualquier mejoría de los síntomas y ningún riesgo de eventos adversos graves que incluso la administración oral diaria. Por lo que, al considerar la importancia relativa de los atributos generales, en el modo de una clase (suponiendo una homogeneidad de preferencia), la posibilidad de experimentar una reacción adversa grave y la efectividad de mejorar los síntomas se consideraron las más importantes.

El segundo modelo se trató de un “modelo de clase latente”. Dicho modelo llevó a cabo la exploración de la heterogeneidad de las preferencias e incluye variables demográficas por lo que se mejoró el ajuste del modelo. Se dividieron en cinco clases latentes que representaba mejor las preferencias de esta muestra (figura 9).

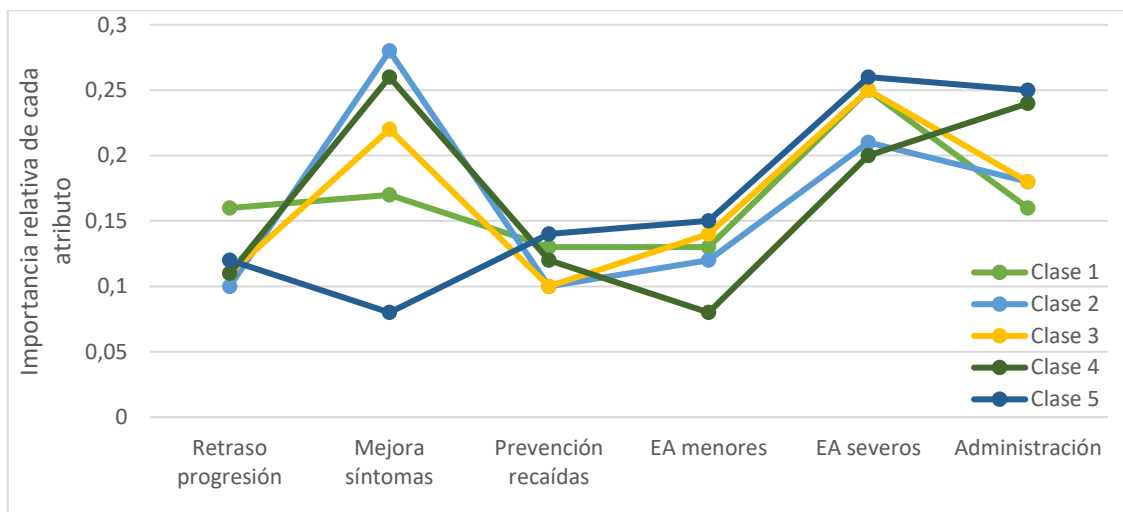


Figura 9: Importancia relativa de cada atributo para el modelo de clase latente. Fuente: modificada de Lynd et al. (2016).

- Una gran proporción de los participantes encaja en la *clase 1* (figura 9). Para los encuestados de esta clase, el atributo más importante fue evitar los eventos adversos. Aunque la importancia relativa de la vía y la frecuencia de administración fue similar a los otros atributos para los encuestados en la clase 1, fue menos importante para los de la clase 1 en relación con las otras cuatro clases. Esto podría explicarse por su experiencia con el tratamiento y la enfermedad, ya que los de la clase 1 eran predominantemente encuestados con experiencia en tratamiento con una EM relativamente estable.
- Para los de la *clase 2* (figura 9) que tenían más probabilidades de recibir tratamiento naïve y al haber empeorado sus síntomas en el último año, el control de síntomas fue el atributo más importante, seguidamente de evitar los eventos adversos. De todas las clases, los encuestados en la clase 2 también tuvieron la mayor preferencia por la administración oral diaria.
- Los de la *clase 3* estaban principalmente preocupados por evitar los eventos adversos seguidos de cerca por la mejora de los síntomas (figura 9). Esto podría explicarse por su experiencia con el tratamiento y la enfermedad dado que la clase 3 estaba compuesta por la mayor proporción de encuestados con experiencia en el tratamiento.
- La mejora de los síntomas también fue el atributo más importante para aquellos en la *clase 4*, que fue seguido por la vía y la frecuencia de administración (figura 9). Sin embargo, la clase 4 estaba dominada por individuos cuya EM era relativamente estable. De todos los grupos, este grupo tuvo la mayor preferencia positiva por la administración

intravenosa una vez al año y las infusiones intravenosas mensuales, lo que podría explicarse por la mayor proporción de encuestados con EM durante más de 15 años, y el 84,5% tenía experiencia con el tratamiento.

- Finalmente, la *clase 5* solo fue compuesta de aproximadamente el 7% de la muestra, el modo de administración fue el más importante para este grupo (figura 9), prefiriendo la administración intravenosa anual y la administración oral diaria. Esto podría ser explicado por el hecho de que más del 90% de los encuestados en la clase 5 tenía EM que no había empeorado en los 12 meses anteriores al estudio.

Por otro lado, si comparamos con el fármaco acetato de gratirámico (GA), que es un acetato de polipéptidos sintéticos en forma de solución inyectable, e indicado también para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple, La Mantia et al. (2016) (Anexo I, tabla 1) llevaron a cabo ensayos controlados aleatorios (ECA) con pacientes afectados por EMRR durante 3 años, contando con 2904 pacientes. En dicho estudio se compararon directamente los IFN-beta (IFN-beta 1b 250 mcg, IFN-beta 1a 44 mcg e IFN-beta 1a 30 mcg) con GA ya que fueron los dos primeros DMT aprobados hace 20 años.

Los efectos de los IFNs β y GA en el tratamiento de personas con EMRR (incluidas las clínicas, es decir, personas con recaída, riesgo de progresión, etc.) y las medidas de resonancia magnética parecen ser similares o muestran solo pequeñas diferencias. Por lo tanto, ambas terapias mostraron una eficacia clínica similar a los 24 meses. Sin embargo, a los 36 meses, la evidencia de un solo estudio sugiere que las tasas de recaída fueron más altas en el grupo que recibió IFN β que en el grupo de GA. Además, el número de participantes que se retiraron o abandonaron los estudios debido a eventos adversos fue similar en los dos grupos, por lo que el porcentaje de interrupción debido a efectos adversos fue parecido (3% para IFN y 4% para GA).

En el caso de Jernas et al. (2016) (Anexo 1, tabla 1) llevaron a cabo entrevistas utilizando el Cuestionario de Riesgo de Abandono, la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CESD-R) y la Escala Expandida del Estado de Discapacidad de Kurtzke (EDSS) sobre Betaferon®/Extavia®, es decir, es decir, IFN β -1b. Dicho estudio tuvo una duración de 24 meses en el cual participaron 852 pacientes, y donde se estudió la adherencia al tratamiento, incluida la interrupción temprana, que en pacientes con EM o CIS puede verse afectada por la tolerabilidad del tratamiento, la vía de administración del fármaco, la edad del paciente, la duración de la enfermedad, las comorbilidades, la atención médica y el apoyo de sus cuidadores.

La falta de adherencia al régimen de inyección es uno de los problemas del cuidado del paciente, especialmente con la terapia con interferón: entre el 13% y el 30% de los pacientes interrumpieron el tratamiento. Además de la vía de administración y los efectos secundarios, otros factores que influyen en la interrupción del tratamiento son la edad, el tiempo desde el inicio de la enfermedad y las comorbilidades. Además, el apoyo de atención médica desempeña un papel importante en la adhesión a la terapia. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo en pacientes con EM o CIS para la interrupción temprana del tratamiento con Betaferon®/Extavia® y la falta de persistencia (administración irregular del fármaco). Así pues, se consideraron los siguientes factores de riesgo: eventos adversos, aspectos técnicos de la inyección, apoyo brindado al paciente (en el centro del estudio y en el hogar), etapa de la enfermedad, importancia del tratamiento con Betaferon®/Extavia® según lo percibido por el paciente y síntomas de depresión. Como resultado, los pacientes que interrumpieron la terapia eran más jóvenes, tenían una puntuación EDSS media más alta, un número medio más alto de recaídas e informaron con más frecuencia temor a la inyección y eventos adversos que los que no interrumpieron el tratamiento. Al comparar a los pacientes que interrumpieron la terapia en el primer y segundo año, los pacientes que la interrumpieron en el primer año de tratamiento informaron con más frecuencia síntomas similares a la gripe y fiebre, y los que la interrumpieron en el segundo año informaron una ineficacia del tratamiento y progresión de la enfermedad. Los modelos de regresión logística multivariable confirmaron que la edad joven, la corta duración de la enfermedad, la enfermedad avanzada y progresiva y la baja tolerancia a Betaferon®/Extavia® se relacionaron con la interrupción prematura del tratamiento. El riesgo de omitir una dosis durante la terapia aumentó en los pacientes que trabajaban o estudiaban, tenían una enfermedad más avanzada o más eventos adversos, y en los pacientes que recibían menos apoyo de sus cuidadores.

Un año más tarde, Hincapie et al. (2017) (Anexo I, tabla 1) estimaron, mediante un estudio prospectivo, en el cual se realiza una encuesta de análisis conjunto, transversal y en línea, las preferencias de una muestra conveniente. Dicho estudio se llevó a cabo durante más de 24 meses, y participaron 129 pacientes. El objetivo fue cuantificar las preferencias relativas de los encuestados con respecto a las características del DMT ya que la adherencia al tratamiento en pacientes con EM es esencial para reducir la tasa de ataques neurológicos agudos, severidad de las recaídas, hospitalizaciones y para frenar su progresión. Sin embargo, como muchas enfermedades crónicas, la falta de adherencia se encuentra comúnmente en pacientes con EM.

Por lo que se estudió la importancia relativa general de cada atributo siendo la siguiente en la tabla 1 (expresada en porcentaje):

Tabla 1: Importancia relativa general de cada atributo. Fuente: Hincapie et al. (2017)

| | | | |
|--------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| Costo de desembolso mensual | 38.4% | Riesgo infección tracto respiratorio | 11.9% |
| Vía y frecuencia de administración | 21.5% | Riesgo de brotes | 7.4% |
| Riesgo hospitalización por infección | 15.9% | Estabilización de enfermedad | 5.0% |

Por lo tanto, los encuestados dieron mayor ponderación a los costos de desembolso directos mensuales y el modo de administración que los EA o la eficacia (aunque el costo no sería un problema en España, ya que se trata de fármacos de dispensación hospitalaria, como hemos explicado anteriormente). Además, las ponderaciones de preferencia indicaron que los sujetos prefirieron administración subcutánea y oral.

Seguidamente, Filippini et al. (2017) (Anexo I, tabla 1) llevaron a cabo estudios aleatorios y observacionales donde evaluaron uno o más fármacos como monoterapia en participantes adultos con un primer ataque clínico de EM. Dichos estudios se llevaron a cabo durante más de 24 meses con un total de 100 pacientes. Gracias a los estudios analizados y con respecto al fármaco Extavia®/Betaferon®, de entre las personas que lo tomaron, 11 de cada 100 pacientes experimentaron efectos secundarios en comparación con 1 de cada 100 personas que tomaron placebo (10% del daño absoluto). Además, de entre las personas que recibieron tratamiento temprano con Extavia®/Betaferon®, 37 de cada 100 personas experimentaron un empeoramiento de la discapacidad con un seguimiento máximo de cinco años en comparación con 40 de cada 100 personas que recibieron tratamiento posterior (3% de beneficio absoluto). Sin embargo, la gran variabilidad entre los estudios y la baja calidad de la evidencia hacen que la confianza en este resultado sea baja. Asimismo, el tratamiento temprano se asoció con menores proporciones de personas que tuvieron un segundo ataque en cualquier seguimiento de hasta 10 años, en comparación con las personas que recibieron un tratamiento posterior. Entre las personas que recibieron tratamiento temprano con el fármaco estudiado, 64 de cada 100 personas experimentaron recaídas recurrentes con un seguimiento máximo de cinco años, en comparación con 83 de cada 100 personas que recibieron estos medicamentos posteriormente (19% de beneficio absoluto).

Así mismo, Filippini et al. (2017) en su revisión sistemática indica que la EM se puede diagnosticar en el momento del primer ataque clínico cuando la resonancia magnética muestra

la presencia de lesiones focales en la sustancia blanca del SNC. Por lo tanto, se ha recomendado la acción temprana, según directrices revisadas de la Asociación de Neurólogos Británicos y NHS England, que sugieren que se debe recomendar el tratamiento para pacientes dentro los 12 meses posteriores a un primer ataque, si la resonancia magnética establece un diagnóstico de EM. El beneficio de comenzar un tratamiento temprano con DMT se ha demostrado que presenta retraso de un segundo ataque en los pacientes que recibieron IFN β o GA en comparación con placebo, por lo que había que seleccionar un tratamiento para dichos pacientes. Ante las evidencias, sugerían administrar alentuzumab o natalizumab; sin embargo, por cuestiones de seguridad (riesgo de presentar leucoencefalopatía multifocal progresiva) se usó como tratamiento de segunda línea o como tratamiento para personas que tienen una rápida evolución. Por lo tanto, IFN β , GA, teriflunomida y dimetilfumarato se recomiendan como agentes de primera línea, y más concretamente, IFN β o GA están indicados por la FDA y la EMA para el tratamiento de personas que han experimentado un primer ataque y están en alto riesgo de ataques recurrentes. En dicha revisión sistemática fueron incluidos ECA, estudios de extensión abierta (OLE), ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte y registros donde se evaluaron uno o más fármacos como monoterapia en participantes adultos con un primer ataque clínico de EM. Concretamente para nuestro proyecto, destacamos que entre las personas que tomaron Betaferon[®]/Extavia[®] experimentaron más efectos secundarios que las personas que tomaron placebo. Sin embargo, en concordancia con otros autores (Tramacere et al., 2015), no hay ninguna diferencia en cuanto a la gravedad de dichos efectos secundarios con respecto a las personas que tomaron placebo. No obstante, estos autores indican que no se pueden extraer conclusiones sobre la seguridad a largo plazo de estos medicamentos cuando se administran como un tratamiento temprano debido a una insuficiencia adecuada de datos reportados o no disponibles.

Por último, Lanzillo et al. (2018) (Anexo I, tabla 1) realizaron un estudio independiente, multicéntrico, posterior a la comercialización, basado en un análisis retrospectivo de los datos recopilados de pacientes con EMRR. Para ello, se necesitaron 1832 pacientes llevándose a cabo dicho estudio durante 12 meses, siendo el objetivo investigar la persistencia a corto plazo con tratamientos de primera línea autoinyectables o DMT por vía oral en pacientes con EMRR. Como resultado del estudio, se obtuvo que los pacientes interrumpieron el DMT prescrito debido a falta de tolerabilidad, enfermedad activa, aparición de EA o relación con situación de embarazo (tabla 2):

Tabla 2: Razones de interrupción del tratamiento. Fuente: Lanzillo et al. (2018)

| | | | |
|----------------------------|-------|---------------------------------------|-------|
| Mala tolerabilidad | 43.6% | Eventos adversos | 17.1% |
| Actividad de la enfermedad | 25.4% | Conveniencia y planificación embarazo | 1.1% |

En los últimos años, ha habido una creciente disponibilidad de DMT en EMRR, apareciendo los fármacos orales. Su indicación es similar a los DMT de primera línea autoinyectables, pero la percepción común es que estos DMT orales de primera línea pueden ser más aceptados y tolerados por los pacientes que los autoinyectables, debido a que la vía de administración es más sencilla. Los pacientes con EMRR, de hecho, expresan preferencias para la administración oral incluso cuando están razonablemente satisfechos de su terapia parenteral en curso. Por lo tanto, se espera que los DMT orales aumenten la adherencia al tratamiento, un factor clave para reducir la tasa de recaída, retrasar el empeoramiento de la discapacidad y conducir a mejores resultados clínicos.

Sin embargo, los DMT orales también están asociados con efectos secundarios sistémicos que muestran una tasa de abandono del 20-40% durante un año de seguimiento en pacientes tratados con fármacos orales, principalmente debido a efectos secundarios. En consecuencia, no hay evidencia demostrada de que los DMT orales son superiores a los autoinyectables en términos de adherencia y persistencia al tratamiento, es decir, hay una persistencia similar al autoinyectable y DMT orales, los primeros, mal tolerados, pero los segundos por producir eventos adversos más frecuentes.

En este sentido y, conforme con la revisión Pardo and Jones (2017), la situación de tratamiento para la esclerosis múltiple recidivante (EMR) se ha ampliado en los últimos 10 años con la aprobación de múltiples nuevos DMT. Se cree que todos los DMT para EM reducen los procesos inflamatorios mediados por el sistema nervioso central, lo que conlleva a una mejora demostrable en los resultados clínicos y radiológicos. No obstante, y tal como se ha comentado previamente, algunos DMT están asociados con efectos de larga duración en el sistema inmunológico y/o eventos adversos graves. Actualmente hay 13 DMT disponibles (figura 5, sin tener en cuenta el tratamiento de los brotes) para tratar dicha enfermedad (cada uno se dirige a diferentes vías del sistema inmunitario) de los cuales, algunos de los nuevos han presentado una eficacia superior al IFN β o al GA, siendo estos dos fármacos similares según otros autores (La Mantia et al., 2016), en estudios de Fase III. Sin embargo, la mayoría de los otros fármacos se asocian con multitud de efectos secundarios, por lo que se derivaron a una segunda línea de tratamiento. Por lo tanto, cuando se vaya a personalizar un programa de tratamiento, gracias a

una evaluación de beneficio/riesgo, se deberán de considerar múltiples factores (eficacia, seguridad, perfiles inmunológicos) debido a que el objetivo principal del tratamiento es reducir la actividad de la enfermedad para optimizar la reserva neurológica, la cognición y la función física estando dicha revisión en concordancia con los estudios realizados por otros autores (Lynd et al., 2016).

4.2 Estudios sobre la eficacia y seguridad del medicamento Plegridy®

En 2014 se autorizó el medicamento Plegridy®. Este contiene como principio activo pegIFN β -1a (figura 10) un interferón beta-1a conjugado con una molécula de metoxi polietilenglicol (PEG) que está autorizado para el tratamiento de formas de EMRR en el adulto. Se trata de una solución inyectable en jeringa precargada para la administración subcutánea cada 2 semanas, siendo la dosis 125 microgramos (AEMPS, 2015; EMA, 2014).

El hecho de que la molécula esté pegilada le confiere una semivida sérica prolongada (aproximadamente dos veces mayor), y sus parámetros de exposición son también superiores en comparación con el IFN β -1a no pegilado al protegerla de la degradación enzimática y otros mecanismos de aclaración (AEMPS, 2015).

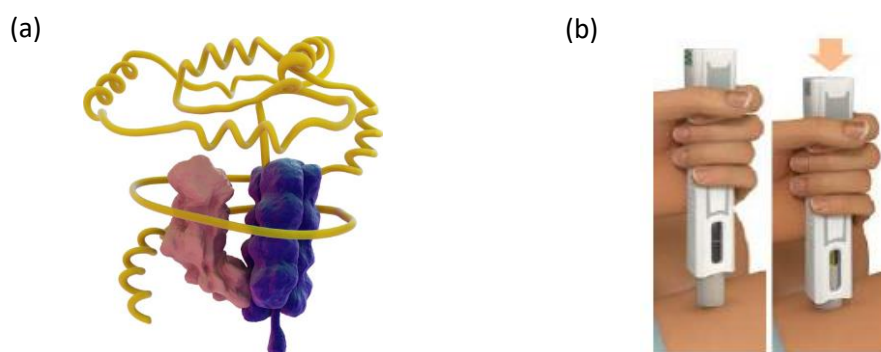


Figura 10: (a) Estructura molecular de peginterferón beta-1a. Fuente: Madsen (2017); (b) Administración de Plegridy®. Fuente: EMA (2014)

Calabresi et al. (2014) (Anexo I, tabla 2) llevaron a cabo un estudio doble ciego, grupo paralelo, de fase III. Los pacientes se estratificaron con placebo o peginterferón subcutáneo beta-1a. El objetivo fue evaluar la seguridad y la eficacia del pegIFN β -1a durante 48 semanas, contando con la participación de 1512 pacientes. El 83% de pacientes que tomaron placebo, el 94% de pacientes que tomaron pegIFN cada 2 semanas y el 94% de pacientes que tomaron pegIFN cada

4 semanas informaron de la aparición de eventos adversos, incluidas recaídas. Los eventos adversos más comunes asociados con pegIFN β -1a fueron reacciones en el lugar de la inyección, síntomas similares a la influenza, pirexia y cefalea. Además, el 15% de pacientes que tomaron placebo, el 11% de pacientes que tomaron el medicamento del estudio cada 2 semanas, y el 14% de pacientes que tomaron el medicamento del estudio cada 4 semanas informaron eventos adversos graves siendo las recaídas, la neumonía y la infección del tracto urinario las más comunes.

Sin embargo, pegIFN β -1a redujo significativamente la tasa de recaída en comparación con el placebo. Por lo que el fármaco podría ser un tratamiento efectivo para la EMRR con una administración menos frecuente que los tratamientos disponibles.

Un año más tarde, Hoy (2015) (Anexo I, tabla 2) llevó a cabo un estudio multinacional de fase III de pacientes con EMRR (ADVANCE) durante 96 semanas en el cual participaron 512 pacientes. Los resultados mostraron que el pegIFN β -1a subcutáneo en dosis de 125 microgramos cada 2 semanas, redujo significativamente la tasa de recaída anualizada ajustada durante 48 semanas, en comparación con el placebo, que corresponde a un 36% menos de recaídas paciente/año. También, se observaron reducciones significativas del riesgo de recaída y progresión de la discapacidad y otros criterios de valoración de resonancia magnética en comparación con el placebo. Además, la eficacia de pegIFN β -1a se mantuvo durante 96 semanas. En ADVANCE, el pegIFN β -1a tenía un perfil de tolerabilidad aceptable, que era consistente con el de los tratamientos con interferón beta establecidos, siendo los eventos adversos leves o moderados. Los de mayor frecuencia resultaron ser eritema inyectable y una enfermedad similar a la influenza. Sin embargo, no se asoció con un mayor riesgo de trastornos autoinmunes, depresión/ideación suicida, infecciones o convulsiones que si son EA característicos de otros interferones.

En ausencia de estudios comparativos, aún no son posibles las conclusiones definitivas sobre la eficacia comparativa y la tolerabilidad del pegIFN β -1a frente a las terapias existentes. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que el pegIFN β -1a extiende cada 2 semanas la frecuencia de tratamiento disponibles para adultos con EMRR, con el régimen de dosificación que ofrece ventajas de cumplimiento sobre las formulaciones de interferón beta no pegiladas que requieren administraciones más frecuentes.

En el estudio COMPARE realizado por Hu et al. (2016) (Anexo I, tabla 2), el cual se trata de un estudio de etiqueta abierta, cruzado, único centro, en fase I de estudio, los participantes recibieron una dosis de pegIFN β -1a o seis dosis de IFN β -1a durante dos semanas seguido de un

tratamiento alternativo después de un período de lavado de dos semanas. Posteriormente, se midieron las concentraciones de fármaco. En dicho estudio han contribuido 30 participantes sanos, en los que se evaluó la exposición, la seguridad y tolerabilidad de pegIFN β -1a s.c. y de IFN β -1a s.c. (figura 11).

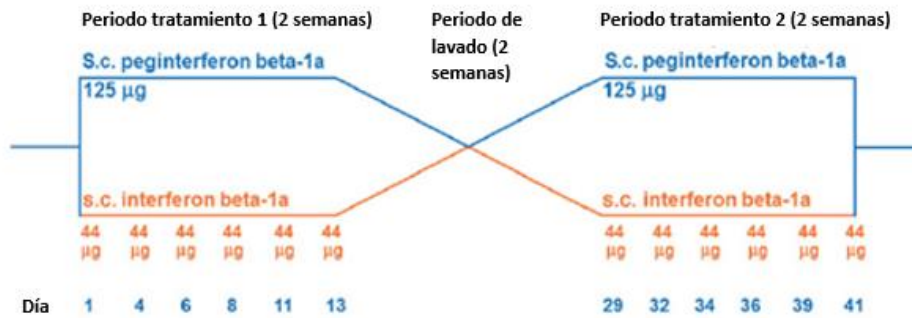


Figura 11: Esquema de tratamiento durante el estudio. Fuente: modificada de Hu et al. (2016)

La exposición al fármaco fue 60% mayor con pegIFN β -1a s.c. que con IFN β -1a s.c. Dicha frecuencia reducida de dosificación se debe en parte a las propiedades farmacológicas mejoradas logradas mediante la conjugación de un polietileno, molécula de glicol (PEG), a la proteína nativa para aumentar el tamaño molecular y reducir así la velocidad de depuración por filtración glomerular, puesto que pegIFN β -1a se desarrolló mediante la unión covalente de un grupo metoxi-PEG-O-2-metil-propionaldehído de 20 kDa al grupo alfa-amino específico en el extremo N del IFN β -1a. Estudios de fase I que comparan la farmacocinética (PK) del pegIFN β -1a y del IFN β -1a demostraron que la pegilación del IFN β -1a proporcionó una vida media terminal más larga ($t_{1/2}$) y mayor área acumulada bajo la curva (AUC), en comparación con el producto no pegilado (figura 12).

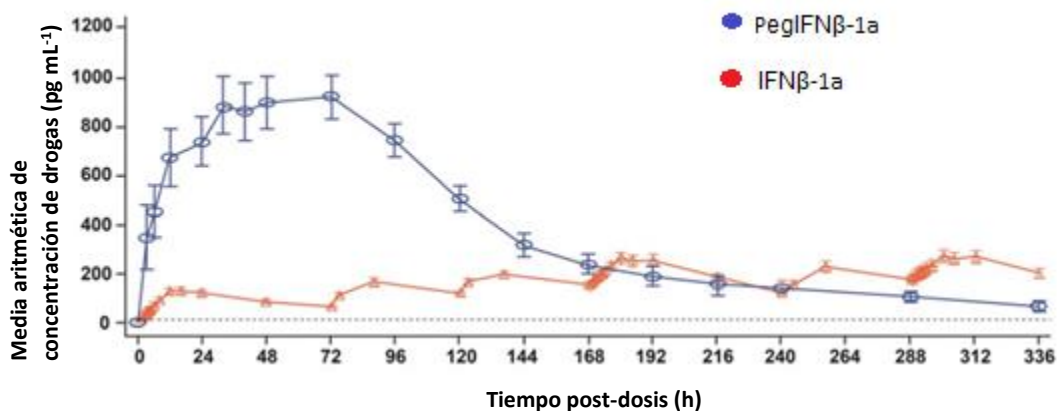


Figura 12: Representación gráfica de la concentración de ambos fármacos con respecto al tiempo. Fuente: modificada de Hu et al. (2016).

Por otra parte, las reacciones en el lugar de inyección fueron los eventos adversos más comunes observados con ambos tratamientos. En términos de frecuencia (total número de eventos adversos por tratamiento) resultaron que el eritema en el lugar de inyección, dolor de cabeza, mialgia y resfriado se observaron menos con la administración de pegIFN β -1a s.c. (figura 11).

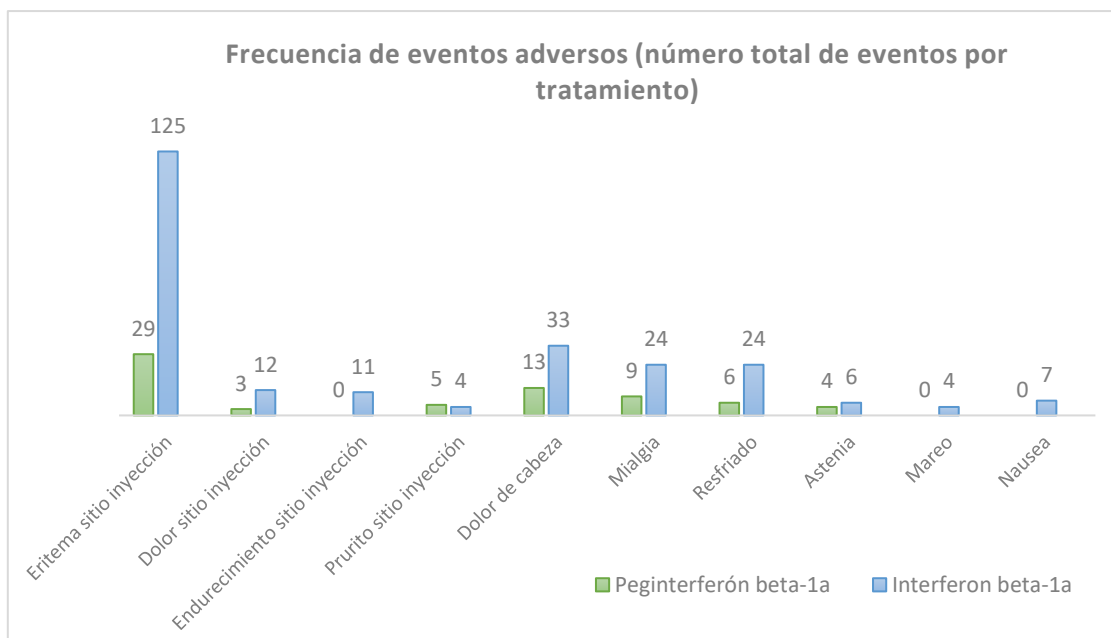


Figura 13: Frecuencia de EA de ambos tratamientos. Fuente: modificada de Hu et al. (2016).

Por lo tanto, una dosis de pegIFN β -1a s.c. produjo una exposición al fármaco significativamente mayor que el IFN β -1a tres veces por semana durante 2 semanas, y una menor frecuencia de EA.

Por último y en ese mismo año, Hernandez et al. (2016) (Anexo 1, tabla 2) llevaron a cabo un estudio basado en un modelo económico de cohorte de Markov. Este predice la progresión de la discapacidad, la aparición de recaídas y otros eventos adversos, y los traduce en años de vida ajustados por la calidad (AVAC) y costos. Dicho estudio se llevó a cabo durante 12 meses con la participación de pacientes adultos con EMRR. En comparación con todos los DMT incluidos en este análisis, durante 30 años, el pegIFN β -1a fue asociado con una tasa más lenta de progresión de la discapacidad, es decir, la acumulación de discapacidad se produce a un ritmo más lento para pacientes con EMRR. También, se asoció con una tasa de conversión a EMSP más lenta y un mayor tiempo dedicado a niveles de EDSS por debajo de 7. Teniendo en cuenta estos beneficios más un menor costo total en comparación con IFN β -1a 22 mcg, IFN β -1a 30 mcg, IFN β -1a 44 mcg e IFN β -1b 250 mcg, durante 30 años, el pegIFN β -1a fue dominante, es decir, más efectivo y menos costoso. Además, también pegIFN β -1a fue rentable en comparación con el GA 20 mg.

Asimismo, se consideraron para pegIFN β -1a solamente los siguientes EA graves: 0.03% aumento grave de ALT, 5.88% tenían depresión grave, 0.28% tenían reacciones graves en el sitio de inyección, y el 1.92% tuvo infecciones serias del tracto urinario.

Todos estos resultados indican que en las últimas dos décadas la producción de tratamientos novedosos para la EM ha experimentado un auge importante (Klineova et al., 2015), por lo que actualmente existe un gran arsenal terapéutico del que los pacientes pueden beneficiarse, alcanzando una terapia cada vez más individualizada, pero siendo la toma de decisiones por parte del clínico a la vez más compleja, debido a las múltiples medicaciones y la obligación de tener en cuenta la eficacia relativa, efectos adversos y tolerabilidad.

De acuerdo con la revisión sistemática que llevaron a cabo los autores (Tolley et al., 2015), los DMT tienen como objetivo reducir la frecuencia de las recaídas, así como enlentecer el avance de la enfermedad. En la actualidad, hay varios DMT inyectables y DMT orales aprobados para el tratamiento de la EMRR. Las terapias de primera línea recomendadas incluyen interferones (IFN β -1a e IFN β -1b) y GA. Dichos fármacos son inyectables que varían en la frecuencia de dosificación desde una vez al día, en el caso de GA, a una vez por semana, en el caso de IFN β -1a. En el caso de IFN β -1a se ha demostrado que ha logrado reducir tanto la frecuencia de las recaídas como el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada, mientras que IFN β -1b y GA solo han demostrado reducciones significativas en la frecuencia de las recaídas. No obstante, con respecto a datos de eficacia y seguridad los IFN y GA han sido considerados como la base de terapéutica de EM. Sin embargo, el logro de los efectos óptimos de estos tratamientos en la práctica clínica ha sido limitado por la inestabilidad del fármaco y su corta vida media ya que se tratan de anticuerpos neutralizantes de IFN (NAbs) que reducen la eficacia, y el mal cumplimiento del tratamiento debido a la frecuencia de IFN/GA. Todas estas razones fueron confirmadas en el apartado de resultados por varios autores (Freidel et al., 2015a; Hincapie et al., 2017; Jernas et al., 2016) como motivo de interrupción del tratamiento.

Por lo tanto, podemos decir que la adherencia está inversamente relacionada con la frecuencia de inyección por lo que pacientes adherentes al tratamiento informaron significativamente mejor calidad de vida y menos problemas cognitivos en comparación con los pacientes no adherentes. Por lo tanto, surge la idea de que reducir la frecuencia de inyección puede mejorar la adherencia y el resultado de una mayor eficacia en términos de menos recaídas, menor riesgo de progresión de la enfermedad, y reducción de costos.

Así pues, en 2014 se aprobó el IFN beta-1a pegilado (peginterferón beta-1a), administrado por vía subcutánea en una dosis de 125 μ g cada 2 semanas por lo que tiene una frecuencia de

inyección más baja que los otros mencionados anteriormente mejorando así la adherencia a dicho fármaco. Esta frecuencia de administración más baja es debido a la unión de una cadena lateral de polietilenglicol a la molécula de interferón beta-1a parental que produce peginterferón beta-1a, que, cuando se administra por vía subcutánea, tiene una vida media más larga, mayor exposición sistémica y menor potencial de inmunogenicidad que el interferón intramuscular beta-1a (Pardo and Jones, 2017). Dicha modificación farmacéutica fue explicada en el apartado de resultados en el estudio de otros autores (Hoy, 2015; Hu et al., 2016).

En el presente trabajo, los fármacos que, concretamente, nos interesan son los interferones beta, citoquinas con propiedades inmunomoduladoras los cuales se dividen en dos subtipos: IFN β -1b (Betaferon[®]/Extavia[®]) y IFN β -1a (Avonex[®], Rebif[®], Plegridy[®]). Estos fármacos retrasan la aparición de EM clínicamente definida en pacientes con un primer evento clínico. Sin embargo, presentan efectos adversos con frecuencia de los cuales los más comunes son la reacción en el lugar de inyección (inflamación, dolor y hematomas), presente en el 60% de los pacientes y el síndrome similar a la influenza (fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia), de aparición en el 50% de los pacientes. Además, también se observan otros EA como pueden ser neutropenia leve, anemia, depresión, etc. Por lo tanto, hay que tener en cuenta dichas cuestiones porque la seguridad y la eficacia de dichos fármacos conllevarán a una mejora en la adherencia al tratamiento como señalan otros autores (Jernas et al., 2016; Lanzillo et al., 2018; Lynd et al., 2016).

Por otro lado, tomando como base toda la literatura científica consultada para la redacción de esta memoria, se procedió a elaborar una guía de información para pacientes y cuidadores sobre el uso racional de las dos especialidades medicamentosas que se han estudiado, Extavia[®] y Plegridy[®], con el ánimo de que pudieran ser útiles a aquellos pacientes de EM que tuvieran prescrita dicha medicación. Se aportan en forma de tríptico informativo al final del presente documento.

5. CONCLUSIONES

Por todo ello, podemos concluir lo siguiente:

- 1º. El IFN beta-1a pegilado o peginterferón beta-1a, es administrado por vía subcutánea en una dosis de 125 µg cada 2 semanas, por lo que tiene una frecuencia de inyección más baja que los otros interferones mencionados anteriormente, mejorando así la adherencia al tratamiento de la EM con dicho fármaco.
- 2º. Esta frecuencia de administración más baja es debida a la unión de una cadena lateral de polietilenglicol a la molécula de interferón beta-1a parental, resultando peginterferón beta-1a, que, cuando se administra por vía subcutánea, le confiere una vida media más larga, mayor exposición sistémica y menor potencial de inmunogenicidad que el interferón intramuscular beta-1a.
- 3º. Podemos decir que la adherencia está inversamente relacionada con la frecuencia de inyección por lo que pacientes adherentes al tratamiento demostraron significativamente mejor calidad de vida y menos efectos adversos como problemas cognitivos en comparación con los pacientes no adherentes al tratamiento de la EM.
- 4º. Reducir la frecuencia de inyección puede, además, mejorar la eficacia en términos de reducir el número de recaídas, disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad, y producir la reducción de costos de los tratamientos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- AEDEM (Asociación Española de Esclerosis Múltiple). Esclerosis Múltiple. 2019 [en línea]. [Consultado en febrero de 2019]. Disponible en: <https://aedem.org/esclerosis-múltiple/causas-de-la-esclerosis-múltiple>
- AEMPS (Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Informe de posicionamiento terapéutico de Peginterferon beta-1a (Plegridy) en Esclerosis Múltiple. 2015 [en línea]. [Consultado en abril de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-peginterferon-Plegridy.pdf>
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13:657–65.
- Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey J. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam.* 2001;11:516–29.
- Costa Arpín E, Prieto González JM, Martínez Vázquez F. Esclerosis Múltiple. 2018 [en línea]. [Consultado en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/esclerosis-multiple/>
- CUN (Clínica Universidad de Navarra). Esclerosis Múltiple. 2019 [en línea]. [Consultado en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/esclerosis-multiple>
- Drug Bank. Interferon beta-1b. 2019 [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00068>
- EMA (Agencia Española de Medicamentos). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto Extavia. *Agencia Eur Medicam.* 2014:1–33.
- EMA (Agencia Española de Medicamentos). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1 Plegridy. *Agencia Eur Medicam.* 2014:1–33.
- FEM (Fundación de Esclerosis Múltiple). Esclerosis Múltiple. 2019 [en línea]. [Consultado en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.fem.es/Lista-tipos-de-esclerosis-multiple-tipos-de-esclerosis-multiple-em-remitente-recurrente-primaria-progresiva-secundaria-progresiva-progresiva-recurrente-sintomas.aspx>
- Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis Múltiple. 2ª ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana de España; 2005.
- FGMS (Fundación Gaem MS Research). Qué es la Esclerosis Múltiple: la enfermedad de las mil caras. 2019 [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en:

<https://fundaciongaem.org/que-es-la-esclerosis-multiple/>

- Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis (review). *Cochrane Database*. 2017;15:1-35.
- Freidel M, Ortler S, Fuchs A, Seibert S, Schuh K. Sclerosis : Results of the Explore Study. 2015;47.
- Hernandez L, Guo S, Kinter E, Fay M. Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a compared with interferon beta-1a and glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19:684–95.
- Hincapie AL, Penm J, Burns CF. Factors Associated with Patient Preferences for Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23:822–30.
- Hoy SM. Peginterferon beta-1a: A review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29:171–9.
- Hu X, Shang S, Nestorov I, Hasan J, Seddighzadeh A, Dawson K, et al. COMPARE: Pharmacokinetic profiles of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a over 2 weeks in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016:380–8.
- Jernas L, Wencil J, Wiak A, Bieniek M, Bartosik-Psujek H. Risk factors for poor Adherence to Betaferon® treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome. *PLoS One*. 2016;11:1–15.
- Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25:491–502.
- Klineova S, Mitiku N, Miller AE. Disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *Future Neurol*. 2015;10:253–79.
- Lanzillo R, Prosperini L, Gasperini C, Moccia M, Roberta F, Tortorella C, et al. A multicentre observational analysis of persistence to treatment in the new multiple sclerosis era: the RESPECT study. *J Neurol*. 2018;265:1174–83.
- Lynd LD, Traboulsee A, Marra CA, Mittmann N, Charity E, Li KH, et al. Quantitative analysis of multiple sclerosis patients' preferences for drug treatment: a best–worst scaling study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9:287–96.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing- remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database*. 2016;26:1-24.
- Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2017;7:1–8.

- Martínez-Altarribaa MC, Ramos-Campoya O, Luna-Calcañoc I., Arrieta-Antónb E. Revisión de la Esclerosis Múltiple. A propósito de un caso. 2015 [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-revision-esclerosis-multiple-1-a-S1138359314003232>
- Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva Ruiz L, Bufill Soler E, Cano Orgaz AT, et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol*. 2019;50:623.
- Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264:2351–74.
- Porras-Betancourt M, Núñez-Orozco L, Plascencia-Álvarez N, Quiñones-Aguilar S, Saurisuárez S. Esclerosis múltiple. Artículo de revisión. *Rev Mex Neuroci*. 2007;8:57–66.
- Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al. 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. *PLoS One*. 2015;10:1–21.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database*. 2015;9:1-55.
- Zaragoza García F, Ibarra Lorente M. Interferón beta (IFN β) como tratamiento de la esclerosis múltiple. *Farm Hosp*. 2002;26:294–301.
- Zettl UK, Hecker M, Aktas O, Wagner T, Rommer PS. Interferon β -1a and β -1b for patients with multiple sclerosis: updates to current knowledge. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:137–53.

7. ANEXOS

ANEXO I: RELACION DE TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Estudios sobre eficacia y seguridad del medicamento Extavia®.

| Autor y año | Tipo de estudio | Duración | Nº de participantes | Resultados/Conclusiones |
|-------------------------------|---|----------------------------------|---------------------|---|
| Tramacere et al., 2015 | Ensayos controlados aleatorios (ECA) que estudiaron uno o más de los 15 tratamientos como monoterapia, en comparación con placebo para uso en EMRR | 24 meses | 25113 | Comparado con el grupo de placebo, no hubo una diferencia significativa de participantes con eventos adversos (EA) graves. Sin embargo, la información sobre los EA graves fue escasa, basada en un número muy bajo de eventos, mal informados y caracterizados |
| Freidel et al., 2015 | Estudio prospectivo, longitudinal, para evaluar la aceptación de los pacientes del Programa Extracare como objetivo principal y evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con Extavia® como objetivo secundario | 12 meses | 174 | Entre los pacientes que habían cambiado de medicación fueron por las siguientes razones: <ul style="list-style-type: none"> • 22.49% el costo • 11.83%, la insatisfacción del manejo y falta de adherencia • 13.79% enfermedades previas y concomitantes |
| Lynd et al., 2016 | Estudio de escala “mejor-peor”, método cualitativo (estadísticas descriptivas) que incluían tres grupos focales y entrevistas individuales para cuantificar las preferencias de diferentes atributos de la terapia con medicamentos para la EM. | Tiempo en realizar las preguntas | 189 | Los atributos más importantes de los tratamientos para los pacientes son la evitación de efectos adversos y la mejora de los síntomas |
| La Mantia et al., 2016 | ECA que comparan directamente IFNs-beta con GA | 3 años | 2904 | Los efectos de IFNsβ y GA parecen ser similares o muestran solo pequeñas diferencias. El efecto que los diferencia es que los IFNs-β limitan el aumento de la carga de la lesión |
| Jernas et al., 2016 | Entrevista utilizando el Cuestionario de Riesgo de Abandono, Cuestionario de | 24 meses | 852 | Pacientes que interrumpieron el tratamiento eran: <ul style="list-style-type: none"> - Más jóvenes |

| | | | | |
|-------------------------------|---|--|------|--|
| | Riesgo de Abandono, CESD-R y EDSS sobre Betaferon®/Extavia® | | | <ul style="list-style-type: none"> - Puntuación EDSS media más alta - Mayor número promedio de recaídas - Más temor a inyección - Más efectos adversos <p>que aquellos que no lo interrumpieron. Aquellos que lo suspendieron en el 1^{er} año se notificaron síntomas gripales y aquellos que lo hicieron en el 2^o año informaron de la ineficacia del tratamiento y progresión de la enfermedad</p> |
| Hincapie et al., 2017 | Estudio prospectivo en el cual se realiza una encuesta de análisis conjunto, transversal y en línea para estimar las preferencias de una muestra conveniente. | 12 minutos (tiempo en completar la encuesta) | 129 | El análisis demostró ser una herramienta conveniente para cuantificar las preferencias relativas de los encuestados con respecto a las características del DMT. Los encuestados dieron mayor importancia a los costos y modo de administración del DMT que a los efectos adversos o la eficacia |
| Filippini et al., 2017 | Estudios aleatorios y observacionales donde evaluaron uno o más fármacos como monoterapia en participantes adultos con un primer ataque clínico de EM | Más de 24 meses | 100 | Entre los que tomaron Betaferon®, 11/100 personas experimentaron efectos secundarios en comparación con 1/100 personas que tomaron placebo (10% de daño absoluto) |
| Lanzillo et al., 2018 | Estudio independiente, multicéntrico, posterior a la comercialización, basado en un análisis retrospectivo de los datos recopilados de pacientes con EMRR | 12 meses | 1832 | Encontramos una tasa de interrupción de aproximadamente el 20% durante 12 meses, con una persistencia similar a la autoinyectable y DMT orales, los primeros mal tolerados pero los segundos cargados por eventos adversos más frecuentes |

CESD-R: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos; **DMT:** Tratamiento Modificador de la Enfermedad; **EA:** Eventos Adversos; **ECA:** Ensayos Controlados Aleatorios; **EDSS:** Escala Expandida del Estado de Discapacidad; **EM:** Esclerosis Múltiple; **EMRR:** Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; **GA:** Acetato de Glatirámico; **IFNβ:** Interferón beta.

Tabla 2. Estudios sobre la eficacia y seguridad del medicamento Plegridy®.

| Autor y año | Tipo de estudio | Duración | Nº de participantes | Resultados/Conclusiones |
|-------------------------------|---|------------|----------------------------|---|
| Calabresi et al., 2014 | Estudio doble ciego, grupo paralelo, fase 3. Los pacientes se estratificaron con placebo o pegIFNβ-1a s.c. | 48 semanas | 1512 | PegIFNβ-1a redujo significativamente la tasa de recaída en comparación con el placebo. El fármaco podría ser un tratamiento efectivo para la EMRR con una administración menos frecuente que los tratamientos disponibles |
| Hoy, 2015 | Estudio multinacional de fase III para el tratamiento de pacientes con EMRR (ADVANCE) | 96 semanas | 512 | Se redujo significativamente la tasa de recaída anualizada ajustada durante 48 semanas, en comparación con el placebo, lo que corresponde a un 36% menos de recaídas por paciente/año |
| Hu et al., 2016 | Estudio COMPARE, estudio de etiqueta abierta, cruzado, único centro, en fase 1. Recibieron una dosis de pegIFNβ-1a o seis dosis de IFNβ-1a midiéndose las concentraciones de fármaco | 2 semanas. | 30 participantes sanos. | Una dosis de peginterferón s.c. obtuvo significativamente mayor exposición al fármaco que IFNβ-1a s.c. tres veces por semana durante 2 semanas, y una menor frecuencia de EA. |
| Hernandez et al., 2016 | Estudio basado en un modelo económico de cohorte de Markov. El modelo predice la progresión de la discapacidad, la aparición de recaídas y otros eventos adversos y los traduce en AVAC y costos. | 12 meses | Pacientes adultos con EMRR | El tratamiento a largo plazo con pegIFNβ-1a mejora los resultados clínicos a costos reducidos en comparación con el IFNβ-1a y el GA |

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; **EA:** Eventos Adversos; **EMRR:** Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; **GA:** Acetato de Glatirámero; **IFNβ:** Interferón beta; **PegIFNβ-1a:** Peginterferón beta-1a; **S.c.:** Subcutáneo.

ANEXO II: ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ALT: Alanina Aminotransferasa.

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad.

BHE: Barrera Hematoencefálica.

CDP3M: 3 Meses de Progresión Confirmada de la Discapacidad.

CESD-R: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos.

CIS: Síndrome Clínico Aislado.

DMT: Tratamiento Modificador de la Enfermedad.

EA: Evento Adverso.

ECA: Ensayos Controlados Aleatorios.

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad.

EM: Esclerosis Múltiple.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

EMCD: Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida.

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

GA: Acetato de Glatirámero.

IFN β : Interferón β .

IFN β -1b: Interferón beta-1b.

I.m.: Intramuscular.

I.v.: Intravenoso.

pegIFN β -1a: peginterferón beta-1a.

S.c.: Subcutáneo.

SNC: Sistema Nervioso Central.

ANEXO III: TRÍPTICO INFORMATIVO PARA PACIENTE Y CUIDADORES



TRÍPTICO
INFORMATIVO

ÍNDICE

- ¿QUÉ ES?
- ¿QUÉ DOSIS DEBO ADMINISTRAR?
- ¿QUÉ HAGO SI OLVIDO UNA DOSIS?
- ¿QUÉ DEBE CONTARLE A SU MÉDICO/FARMACÉUTICO ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO?
- ¿CÓMO DEBERÍA TOMAR/ADMINISTRAR?
- ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDO TENER?
- ¿PUEDE INTERACCIONAR CON OTROS MEDICAMENTOS?
- ¿CÓMO DEBO CONSERVARLO?
- OBSERVACIONES

INFORMACIÓN:



Autora: Irene Sánchez Lobón

Alumna de Farmacia de la Universidad de Sevilla

Tutora: Isabel Villegas Lama

Departamento de Farmacología

EXTAVIA®

INTERFERON BETA-1B

PARA PACIENTES Y CUIDADORES



¿QUÉ ES?

Es un inmunomodulador utilizado en el tratamiento modificador del curso de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (aumentando el tiempo entre brotes).

¿QUÉ DOSIS DEBO ADMINISTRAR?

Debe administrarse 1 vial cada 48 horas:

| Horario | | | | | | |
|---------|--------|-----------|--------|---------|--------|---------|
| Lunes | Martes | Miércoles | Jueves | Viernes | Sábado | Domingo |
| | | | | | | |

¿QUÉ HAGO SI OLVIDO UNA DOSIS?

Póngasela lo antes posible, y continúe su tratamiento con normalidad (no utilice dos dosis el mismo día).

¿QUÉ DEBE CONTARLE A SU MÉDICO/FARMACÉUTICO ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO?

1. Historial de alergia a Interferón beta o alguno de sus excipientes
2. Historial de enfermedad renal, cardíaca, hepática, epilepsia o depresión
3. Antes de administrar vacunas por riesgo aumentado de infección

¿CÓMO DEBERÍA TOMAR/ADMINISTRAR?

Se administra por vía subcutánea, en el tejido justo debajo de la piel. Se deben alternar las zonas de inyección. Las más adecuadas son:

- Parte posterior de los brazos
- Abdomen
- Parte exterior de los muslos



¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDO TENER?

Muy frecuentes:

- Síntomas pseudogripales (malestar general).

Frecuentes:

- Depresión, insomnio, reacciones cutáneas, picor, dolor óseo o muscular, diarrea y náuseas.

Graves:

- Intento de suicidio, fallo hepático, púrpura trombótica y síndrome nefrótico.

Algunos de estos síntomas pueden ser aliviados por lo que póngase en contacto con su médico/farmacéutico.

¿PUEDE INTERACCIONAR CON OTROS MEDICAMENTOS?

Debe informar a su médico/farmacéutico de la medicación y productos naturales que tome. Algunos de los medicamentos que producen interacciones son antiepilépticos e inmunomoduladores (excepto corticoides).

¿CÓMO DEBO CONSERVARLO?

- A temperatura ambiente, alejado de la humedad, del calor y la luz. El vial reconstituido es estable durante 3 horas en el frigorífico.
- En el caso de que le sobre medicación, devuélvala lo antes posible al Servicio de Farmacia de su Hospital.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

OBSERVACIONES

Para aliviar los síntomas pseudogripales, tome paracetamol 0,5-1g antes de la administración, y cada 8 horas en 24-48h. Contacte con su médico si presenta hinchazón de cara o dificultad al respirar, se siente triste o ideas de suicidio, aparecen cardenales, sangra o contrae infecciones, amarillento, aceleración del corazón, hinchazón en piernas, dolor de vientre, mareos o fiebre.

¡Recuerde! Debe acudir a las revisiones médicas.



TRÍPTICO INFORMATIVO

ÍNDICE

- ¿QUÉ ES?
- ¿QUÉ DOSIS DEBO ADMINISTRAR?
- ¿QUÉ HAGO SI OLVIDO UNA DOSIS?
- ¿QUÉ DEBE CONTARLE A SU MÉDICO/FARMACÉUTICO ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO?
- ¿CÓMO DEBERÍA TOMAR/ADMINISTRAR?
- ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDO TENER?
- ¿PUEDE INTERACCIONAR CON OTROS MEDICAMENTOS?
- ¿CÓMO DEBO CONSERVARLO?
- OBSERVACIONES

INFORMACIÓN:



Autora: Irene Sánchez Lobón

Alumna de Farmacia de la Universidad de Sevilla

Tutora: Isabel Villegas Lama

Departamento de Farmacología

PLEGRIDY® PEGINTERFERON

BETA-1A

PARA PACIENTES Y
CUIDADORES



¿QUÉ ES?

Es un inmunomodulador, utilizado en tratamiento modificador del curso de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (aumentando el tiempo entre brotes).

¿QUÉ DOSIS DEBO ADMINISTRAR?

Debe administrarse 1 vial cada 14 días:

| Meses | | | | | | |
|-------|--------|-----------|--------|---------|--------|---------|
| Lunes | Martes | Miércoles | Jueves | Viernes | Sábado | Domingo |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

¿QUÉ HAGO SI OLVIDO UNA DOSIS?

Póngasela lo antes posible. Si faltan más de 7 días para la próxima dosis, continúe con el calendario previsto. Si faltan menos de 7 días, calcule cuando administrarlo, dejando 14 días desde la última administración.

¿QUÉ DEBE CONTARLE A SU MÉDICO/FARMACÉUTICO ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO?

- Historial de alergia a Interferón beta o alguno de sus excipientes.
- Historial de enfermedad renal, cardíaca, hepática, epilepsia o depresión.
- Antes de administrar vacunas por riesgo aumentado de infección.
- Embarazo y/o lactancia.

¿CÓMO DEBERÍA TOMAR/ADMINISTRAR?

Se administra por vía subcutánea, en el tejido justo debajo de la piel. Se deben alternar las zonas de inyección. Las más adecuadas son:

- Parte posterior de los brazos
- Abdomen
- Parte exterior de los muslos



¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDO TENER?

Muy frecuentes:

- Síntomas pseudogripales (malestar general).

Frecuentes:

- Depresión, insomnio, reacciones cutáneas, picor, dolor óseo/muscular, diarrea y náuseas.

Graves:

- Intento de suicidio, fallo hepático, púrpura trombótica y síndrome nefrótico.

Algunos de estos síntomas pueden ser aliviados por lo que póngase en contacto con su médico/farmacéutico.

¿PUEDE INTERACCIONAR CON OTROS MEDICAMENTOS?

Debe informar a su médico y farmacéutico de toda la medicación y productos naturales que tome. Algunos de los medicamentos que producen interacciones son antiepilépticos y antidepresivos.

¿CÓMO DEBO CONSERVARLO?

- Se debe conservar en nevera (2-8°C), nunca en congelador. Debe conservar el fármaco en el envase original.
- En el caso de que le sobre medicación, devuélvala lo antes posible al Servicio de Farmacia de su Hospital.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

OBSERVACIONES

Para aliviar los síntomas pseudogripales, tome paracetamol 0,5-1g antes de la administración, y cada 8 horas en 24-48h. Contacte con su médico si presenta hinchazón de cara o dificultad al respirar, se siente triste o ideas de suicidio, aparecen cardenales, sangra o contrae infecciones, amarillento, aceleración del corazón, hinchazón en piernas, dolor en el vientre, mareos o fiebre.

¡Recuerde! Debe acudir a las revisiones médicas.