

PEGINTERFERON BETA 1A

Plegridy® pluma/jer 63 y 94 µg
Plegridy® pluma/jer 125 µg c/2

PVL: 530,14 €
844,17 €

Laboratorio: Biogen Idec

Solicitado por: -----

Fecha solicitud: 14/12/2015

para: Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR).

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 12/04/2016

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

Comentario: Uso restringido a adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante y problemas de tolerancia con otras alternativas inyectables. La ventaja aportada de un menor número de inyecciones será más acusada cuanto mayor sea el número de inyecciones necesarias y peor la tolerancia local. Se ha planteado el cambio de tratamiento por motivos de tolerancia únicamente de interferon beta 1a intramuscular semanal (Avonex®) a peginterferon beta 1a cada 2 semanas. Frente a esta alternativa la ventaja es dudosa ya que se disminuye sólo 2 inyecciones al mes, la tolerancia de la vía subcutánea es peor y el coste anual --- € superior. Sin embargo, la ventaja sería máxima frente a interferon beta 1a subcutáneo 44 mcg 3 veces por semana (disminución de 10 inyecciones al mes, misma vía de administración y coste anual ----- € inferior). Así, no parece apropiado plantear el cambio de tratamiento por motivos de tolerancia solamente en aquellos pacientes que están en tratamiento con la opción que necesita menos número de inyecciones y con una vía de administración de mejor tolerancia local.

GENERALIDADES

Los interferones beta fueron las primeras opciones terapéuticas desarrolladas para el tratamiento de la esclerosis múltiple como fármacos modificadores de la enfermedad. Actualmente hay dos moléculas comercializadas en cuatro marcas comerciales: interferon beta 1a (Betaferon®/Extavia®) e interferon beta 1b (Rebif® de administración subcutánea y Avonex®, de administración intramuscular). Peginterferon beta 1a (PegINF beta-1a) es un interferon beta 1a conjugado a una molécula lineal de metoxi polietilenglicol. La molécula pegilada tiene una semivida más prolongada que el interferón beta no pegilado. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se considera que es el mismo que el del interferon beta no pegilado.

PegINF beta-1a está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) en adultos. Se administra por vía subcutánea con una pauta posológica de 125 mcg cada 2 semanas. Para minimizar los síntomas pseudogripales al comienzo del tratamiento, se recomienda iniciar el tratamiento con una primera dosis de 63 mcg, una segunda dosis de 94 mcg a las dos semanas y administrar la dosis completa de 125 mcg a partir de la tercera dosis. Se ha comercializado una presentación específica de inicio de tratamiento con dos jeringas/plumas, una de 63 mcg y otra de 94 mcg. También se recomienda administrar antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos para prevenir o paliar estos síntomas. Las precauciones para minimizar los síntomas pseudogripales son comunes a todos los interferones beta.

Se ha solicitado su inclusión en el HURH como una alternativa más para el tratamiento de la EMRR con una pauta posológica más cómoda. Además se plantea el cambio de tratamiento de interferon beta 1a (Avonex®) una vez a la semana IM a PegINF beta-1a cada 2 semanas subcutáneo para pacientes con más síntomas de intolerancia cutánea (por la menor frecuencia a las inyecciones) y más reacciones sistémicas a la inyección. Avonex® es el único interferon beta de administración IM (el resto son subcutáneos), con un dispositivo de autoadministración y produce menos reacciones a nivel local que el resto de interferones beta de administración subcutánea.

Alternativas

En la tabla siguiente se presentan las distintas alternativas disponibles como fármacos modificadores de la enfermedad en primera línea, con sus pautas posológicas en relación con perginterferon beta 1a.

Principio activo	Marca	Vía	Posología
Peginterferon beta 1a	Plegridy®	subcutánea	125 mcg cada 2 semanas
Interferon beta 1b	Betaferon/Extavia®	subcutánea	250 mcg cada 2 días
Interferon beta 1a	Avonex®	Intramuscular	30 mcg cada semana
Interferon beta 1a	Rebif®	subcutánea	22 ó 44 mcg 3 veces a la semana
Glatiramero	Copaxone®	subcutánea	20 mg cada día
Glatiramero	Copaxone®	subcutánea	40 mg tres veces a la semana
Dimetilfumarato	Tecdifera®	oral	240 mg cada 12 horas
Terifllunomida	Aubagio®	oral	14 mg cada día

ESTUDIOS COMPARATIVOS

Eficacia

La eficacia de PegINF beta-1a para el tratamiento de la EMRR se basa en un ensayo clínico frente a placebo (ADVANCE) de un año de duración y de un ensayo de extensión a dos años. No se dispone de datos comparativos directos frente a otros fármacos o de su eficacia tras cambiar desde un tratamiento con interferon beta no pegilado.

La farmacocinética de PegINF beta-1a frente a interferon beta 1a IM (Avonex®) se ha comparado en un ensayo clínico de dosis única en voluntarios sanos. Frente a una dosis única IM de 30 mg de interferon beta 1a, la semivida de interferon beta 1a pegilado es aproximadamente 2 veces mayor y la exposición (AUC_{168h}) aproximadamente 4, 9 y 13 veces superior con dosis únicas de 66, 125 y 188 mcg de PegINF beta-1a respectivamente. En un subestudio de farmacocinética del ensayo pivotal ADVANCE no se observa acumulación con pautas de 125 mcg cada 2 o cada 4 semanas, se alcanzan concentraciones pico a los 1 - 1,5 días, la semivida es de 2-3 días y el AUC de la pauta cada 2 semanas es el doble de cada 4 semanas.

En el desarrollo clínico no se han realizado estudios convencionales de dosis respuesta. En el ensayo pivotal ADVANCE frente a placebo, se investiga la eficacia de una dosis de 125 mcg en dos pautas posológicas con una diferencia de exposición del doble. En principio estaba planeado incluir un brazo con tratamiento activo con interferon beta 1a no pegilado (Avonex®), pero al final no se incluyó. Es un ensayo doble ciego con tres brazos (125 mcg cada 2 semanas, 125 mcg cada 4 semanas o placebo) durante 48 semanas y se aleatorizan 1.512 pacientes. Se incluyen sólo pacientes con EMRR, la mayoría (83%) sin tratamiento previo y el 47% con ≥ 2 brotes el año anterior. La duración media de la enfermedad es de 3,6 años, una media de 2,5 brotes en los 3 años previos y EDSS media de 2,5.

La variable primaria fue la tasa anualizada de brotes (TAB) a lo largo de un año y se demostró la eficacia de ambas pautas frente a placebo. De acuerdo con el informe de evaluación de la EMA, el efecto fue modesto (TAB de 0,40 para placebo frente a 0,26 y 0,29 para PEG cada 2 y 4 semanas respectivamente), pero con una reducción relativa de alrededor el 30% (35,6% y 27,5% respectivamente), comparable a la observada con otros interferones beta y considerada clínicamente relevante. Se evalúa también el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad de la enfermedad a las 12 y a las 24 semanas (de acuerdo al análisis post hoc requerido por la EMA), y sólo se observaron diferencias significativas frente a placebo en el periodo más largo con la pauta de cada dos semanas, por lo que sólo se autoriza la indicación con la pauta más corta. En la tabla siguiente se presentan estos resultados.

Variables	Placebo	125 mcg c/2 sem	125 mcg c/4 sem
TAB	0,40	0,26	0,29
Cociente tasas (IC95%)		0,64 (0,50 - 0,83)	0,72 (0,56-0,93)
% progresión discapacidad a 24 sem HR (IC95%)	0,08	0,04 0,46 (0,26 – 0,81)	0,06 0,67 (0,41-1,10)

Centro de Información de Medicamentos (C.I.M.)

Servicio de Farmacia. Hospital Univ. del Río Hortega

En cuanto a las variables radiológicas, la aparición de nuevas lesiones fue numéricamente inferior con la pauta de cada 2 semanas y en las lesiones realizadas con Gd o hipotensas en T1 sólo se observaron diferencias significativas frente a placebo con esa pauta. Los análisis de subgrupos fueron consistentes con los resultados globales, excepto en los pacientes con más de 4 brotes en los 3 años previos en los que no se observó eficacia de PegINF beta-1a frente a placebo y en los pacientes con tratamiento modificador de la enfermedad previo en los que no se observó mejora en la progresión de la enfermedad. Estos resultados probablemente se expliquen por el pequeño número de pacientes incluido en estos grupos.

Por ahora no hay datos que avalen el mantenimiento de la eficacia tras el cambio de un interferon beta no pegilado a interferon beta pegilado. Si disminuyera la eficacia del tratamiento por el cambio, ésta sería difícil de detectar debido al efecto terapéutico modesto de ambas opciones y a la poca frecuencia de brotes en una población con enfermedad leve.

Se ha hecho un ensayo clínico de extensión a dos años del ensayo ADVANCE en el que se aleatorizan el segundo año a los pacientes asignados al grupo placebo a PegINF beta-1a cada 2 ó cada 4 semanas y los pacientes con tratamiento activo continúan con la pauta inicial. Se incluyen a 1.332 pacientes y se observa que respecto al primer año, la TAB el segundo año es numéricamente inferior en el grupo cada 2 semanas, mientras que en el grupo de cada 4 semanas se mantiene similar. En el resto de variables, la eficacia fue superior en el grupo de cada 2 semanas. Los resultados fueron mejores en los pacientes que iniciaron terapia con PegINF beta-1a el primer año frente a los que iniciaron tratamiento con placebo.

Debido a que no hay evidencia de datos comparativos directos frente a otros tratamientos, el laboratorio que comercializa PegINF beta 1a ha realizado un meta análisis en red de las distintas opciones terapéuticas para el tratamiento de la EMRR en el que incluye comparaciones directas e indirectas entre los distintos interferones beta y glatirámico, sin encontrar diferencias clínicamente significativas.

Seguridad

El perfil de seguridad de PegINF beta 1 a para el tratamiento de la EMRR se basa en los datos del ensayo pivotal y de su extensión a dos años. De acuerdo a la experiencia postcomercialización, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la inyección es muy superior a la de interferon beta 1a IM, Avonex® (60-66% vs 3%) y dentro del rango de otros interferones beta de administración subcutánea.

En el ensayo clínico frente a placebo, la incidencia de efectos adversos al cabo de 48 semanas fue superior con ambas pautas de administración (cada 2 y cada 4 semanas) que con placebo y destacan las relacionadas con la inyección y síntomas pseudogripales. Las frecuencias en el grupo de cada 2 semanas frente a placebo fueron: eritema en lugar de inyección (62% vs 7%), reacciones pseudogripales (47% vs 13%), pirexia (45% vs 15%), dolor de cabeza (44% vs 33%), mialgia (19% vs 6%), escalofríos (17% vs 5%), dolor en lugar de inyección (15% vs 3%), astenia (13% vs 8%). Las retiradas del ensayo por efectos adversos con PegINF beta 1 a fue del 5% frente al 1% con placebo durante el primer año, sobre todo por síntomas pseudogripales, eritema en lugar de inyección y pirexia. Los efectos adversos graves fueron numéricamente superiores con PegINF beta 1a cada 2 semanas que con placebo: síntomas pseudogripales (5% vs <1%), dolor de cabeza (5% vs 2%), pirexia (3% vs 0%), mialgia (2% vs <1%) y eritema en lugar de inyección (2% vs 0%). Hubo un caso de necrosis en lugar de inyección.

Otras reacciones de especial interés que se han observado con interferones beta son trastornos hepáticos, autoinmunes, convulsiones, depresión e ideas suicidas o reacciones de hipersensibilidad. La incidencia de aumento de aminotransferasas fue superior con peginterferon que con placebo, la mayoría < 3 veces LSN. Hubo un incremento de alanina aminotransferasa 5 veces superior al LSN en el 2% y en el 1% de los tratados con peginterferon y con placebo respectivamente. Se observó una disminución de leucocitos <3,0 x 10⁹/L en el 7% de los pacientes con perginterferon frente al 1% con placebo, sin asociarse a un incremento del riesgo de infecciones.

Respecto a la formación de anticuerpos, menos del 1% de los pacientes en tratamiento con PegINF beta 1a cada 2 semanas durante un año desarrolló anticuerpos neutralizantes. Aproximadamente el 7% desarrolló anticuerpos frente a PEG. De acuerdo con la ficha técnica de la FDA, la detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la técnica y puede estar influido por distintos factores, por lo que las comparaciones con la incidencia observada con otros productos podría inducir a error.

COSTE

En la tabla siguiente se presenta el coste neto anual comparativo de PegINF beta 1 a frente al resto de los fármacos modificadores de la enfermedad de primera línea para el tratamiento de la EMRR. La columna de la derecha (n) indica el número actual de pacientes en el HURH en tratamiento con cada fármaco en esta indicación.

Ppio activo	Pauta	Vía	coste anual	Diferencia		n
				absoluta	%	
Peginterferon beta 1 a	125 mcg c/ 2 sem	sc	----- €	absoluta	%	--
Interferon beta 1 b	250 mcg c/ 48 horas	sc	-----	-----	-----	-----
Glatiramero	40 mcg 3 veces/sem	sc	-----	-----	-----	-----
Glatiramero	20 mcg c/ 24 horas	sc	-----	-----	-----	-----
Interferon beta 1 a	30 mcg c/ sem	im	-----	-----	-----	-----
Interferon beta 1 a	22 mcg 3 veces/sem	sc	-----	-----	-----	-----
Teriflunomida	14 mg c/ 24 horas	oral	-----	-----	-----	-----
Dimetilfumarato	250 mg c/ 12 horas	oral	-----	-----	-----	-----
Interferon beta 1 a	44 mcg 3 veces/sem	sc	-----	-----	-----	-----

Dependiendo de la alternativa con la que se compare, la diferencia del coste anual de PegINF beta puede oscilar entre unos ----- € superior o inferior. El coste es entre un ---% y -----% superior al del resto de las alternativas inyectables, excepto a la opción de mayor coste, Rebif® 44 (un ---% inferior) y entre un --- y ---% inferior al de los tratamientos orales.

El PAG 2016 de Sacyl ha establecido como objetivo de eficiencia y calidad dos niveles de coste para pacientes en tratamiento con esclerosis múltiple (nivel 1 \leq 9.600 € y nivel 2 \leq 9.200 €), niveles inferiores al del coste del tratamiento con PegINF beta 1a.

Se estima que se utilizará como fármaco de inicio de tratamiento como mucho en -- pacientes. Esto supondría un incremento presupuestario anual de ----- € frente a la opción con menor coste. Además, se plantea el cambio de interferon beta 1a (Avonex®) IM una vez a la semana por PegINF beta 1a SC cada dos semanas para pacientes con problemas de tolerancia local. El cambio supondría un sobrecoste anual de --- € por paciente. El sobrecoste máximo anual (si cambiaran todos los pacientes) sería de ----- €. Sin embargo, no se ha planteado el cambio de interferon beta 1a SC tres veces a la semana por PegINF beta 1a cada dos semanas, opción más conveniente desde el punto de vista de la tolerancia (ambas presentaciones de administración subcutánea), comodidad (12 vs 2 inyecciones al mes) y del coste (----- € inferior por paciente). El ahorro máximo anual (si cambiaran todos los pacientes) sería de ----- €. No obstante, se carece de datos de eficacia de que avalen el cambio de cualquier tratamiento por PegINF beta 1a por problemas de tolerancia.

CONCLUSIONES

- Peginterferon beta 1a es una alternativa más para el tratamiento de la EMRR que carece de datos comparativos frente al resto de las opciones terapéuticas. No hay datos de eficacia que avalen el cambio de una especialidad a otra.
- El perfil de seguridad parece ser similar al de otros interferones beta de administración subcutánea, con las reacciones en el lugar de inyección y síntomas pseudogripales como reacciones destacadas. La incidencia de reacciones en el lugar de inyección es muy superior a la interferon beta 1a de administración intramuscular (66% vs 3%).
- La pauta de administración subcutánea cada 2 semanas supone un menor número de inyecciones anuales que con el resto de interferones beta (entre 156 y 26 inyecciones menos al año, con interferon beta 1b e interferon bea 1a IM respectivamente).
- El coste es entre un ---% y -----% superior al del resto de las alternativas inyectables, excepto a la opción de mayor coste, Rebif® 44 (un ---% inferior) y entre un --- y --% inferior al de los tratamientos orales.

REFERENCIAS

1. Plegridy®. Ficha técnica y EPAR. En http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002827/human_med_001782.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. Plegridy®. Ficha técnica FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125499s009lbl.pdf
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de peginterferon beta 1a (V1/30072015). En: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-peginterferon-Plegridy.pdf>.
4. Hu X, Cui Y, White J, Zhu Y, Deykin A, Nestorov I, Hung S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Mar;79(3):514-22.
5. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A; ADVANCE Study Investigators. 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.
6. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A, Sheikh SI, Calabresi PA. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):1025-35.
7. Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, Siddiqui MK, Kinter E. 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 Jun 3;10(6):e0127960.