



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 023-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE INTERFERON BETA 1A 30 µG
INTRAMUSCULAR PARA EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS
MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE QUE HA PRESENTADO
EVENTOS ADVERSOS A TRATAMIENTO PREVIO CON INTERFERÓN
BETA 1B**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Jessica Beltrán Puerta - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Luis Alberto Chirinos Málaga - Médico Neurólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins -ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de interferón beta-1a 30 µg intramuscular para el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente remitente que ha presentado eventos adversos a tratamiento previo con interferón beta-1b. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 023-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustado a la calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IFNβ- 1a	Interferón Beta - 1a
IFNβ- 1b	Interferón Beta- 1b
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IM	Intramuscular
MA	Meta-análisis
NCG	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
NCI	National Cancer Institute de los Estados Unidos
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research del Reino Unido
RS	Revisión Sistemática
SC	Subcutánea
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRIP	Translating Research into Practice
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
	III. METODOLOGIA	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
	IV. RESULTADOS.....	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	22
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	24
	V. DISCUSIÓN	29
	VI. CONCLUSIONES.....	33
	VII. RECOMENDACIONES	34
	VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	35
	ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	40

I. RESUMEN EJECUTIVO



- La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central. Se caracteriza por el daño de la vaina de mielina que recubre a los axones de las neuronas en el sistema nervioso central, el cual puede tener distintos niveles de severidad. La esclerosis múltiple puede producir un grado creciente de discapacidad a lo largo de su evolución, con consecuente disminución de la calidad de vida y de la productividad en quienes la padecen.



- El presente dictamen se enfoca en la esclerosis múltiple recurrente remitente, que es el tipo más frecuente y se caracteriza por episodios de exacerbación de los síntomas, llamados recaídas, con recuperación parcial o total; seguidos por períodos de estabilidad de los síntomas, que son llamados períodos de remisión.



- En EsSalud, el medicamento modificador de la enfermedad disponible en el petitorio farmacológico institucional para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remitente es el interferón beta- 1b. De acuerdo a las recomendaciones internacionales basadas en la evaluación crítica de la evidencia, el interferón beta continúa siendo el tratamiento estándar de primera línea para el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente remitente, pues a lo largo de los años ha mostrado un buen perfil de eficacia y seguridad. En relación a la seguridad, los eventos adversos dependen parcialmente de la vía de administración. Así, los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de interferón beta 1b por vía subcutánea son el síndrome pseudogripal y reacciones adversas en el punto de inyección (~22%-96%). Esta incidencia de eventos adversos locales en el punto de inyección disminuye si se titula la dosis, con una técnica correcta de administración, y con uso del auto-aplicador. Si a pesar de ello, se presentan lesiones importantes en el sitio de inyección, está indicada la rotación por otra alternativa terapéutica. Para estos pacientes que desarrollan reacciones adversas en el sitio de inyección, sin pérdida de la respuesta terapéutica, una alternativa de tratamiento es el interferón beta-1a intramuscular. Esto se debe a que el interferón beta -1a intramuscular se aplica en intervalos de tiempo más prolongados, y tiene una menor frecuencia de dichos eventos (~2%-33%).
- En el presente dictamen se evalúa el uso de interferón beta 1a intramuscular como una alternativa de tratamiento para pacientes con EMRR que han presentado eventos adversos en el sitio de inyección luego del uso de interferón beta 1b, sin pérdida de la respuesta al tratamiento.
- Así, a la fecha, no se encontró ensayos clínicos en la población de interés, es decir, que evalúen el uso subsecuente de IFNβ-1a IM después del uso de IFNβ-1b para el tratamiento de EMRR, en pacientes que presentan eventos adversos en el lugar de inyección.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE INTERFERON BETA 1A 30 µG INTRAMUSCULAR PARA EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
RECURRENTE-REMITENTE QUE HA PRESENTADO EVENTOS ADVERSOS A TRATAMIENTO PREVIO CON INTERFERÓN BETA 1B

- Por lo tanto, se incluyó el ECAs fase III pivotal donde se evaluó la eficacia y seguridad del uso de IFNβ -1a comparado con placebo, como evidencia indirecta. Los resultados del ECA pivotal mostraron que el tratamiento con IFNβ -1a podía retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recurrente en comparación con placebo. Esto significa que ante la ausencia de opciones en el petitorio farmacológico de EsSalud, el interferón beta 1a IM sería una opción válida de tratamiento para dicho tipo de pacientes. Esto se condice con la opinión del experto, quien refiere que además de existir plausibilidad biológica para el uso subsecuente de interferones beta, en la institución se ha utilizado el interferón beta 1-a intramuscular en un grupo de pacientes con EMRR presentando una evolución satisfactoria.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de IFNβ -1a para el manejo de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente que ha presentado eventos adversos en el sitio de inyección secundario al uso de IFNβ -1b, sin pérdida de respuesta al tratamiento, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de interferón beta-1a (IFNβ-1a) vía intramuscular para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), quienes han presentado reacción adversa en el punto de inyección secundaria al uso de interferón beta-1b (IFNβ-1b) por vía subcutánea, sin pérdida de respuesta al tratamiento. Así, el médico neurólogo, Luis Alberto Chirinos Málaga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Población: Pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente
I	Intervención: Interferón beta 1 a de 30mcg IM semanal
C	Comparador: Interferón beta 1 a de 44mcg SC tres veces a la semana
O	Desenlaces: Reducción de las tasas de reacción adversa en zona de aplicación

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico neurólogo, Luis Alberto Chirinos Málaga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Población: Pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente, que ha presentado eventos adversos* con interferón beta- 1b SC
I	Intervención: Interferón beta-1a de 30mcg IM semanal
C	Comparador: No hay comparador
O	Desenlaces: Eventos adversos (incluyendo EA en el sitio de inyección secundarios a la vía de administración subcutánea); eventos adversos serios (EAS), suspensión del tratamiento por EA Desenlaces de eficacia**

* Reacción adversa local en el sitio de inyección secundaria al uso de Interferón beta 1b por la vía de administración subcutánea.

** Desenlaces de eficacia: Progresión de la discapacidad (evidenciado mediante cambios en la escala de discapacidad de Kurtzke (DSS) o su versión extendida (EDSS); tasa o frecuencia de recaídas; tasa anual de recaídas; desenlaces radiológicos (evidenciados mediante RMN); calidad de vida.

B. ASPECTOS GENERALES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central (SNC), que afecta al cerebro, a la médula espinal, y nervios ópticos. Se caracteriza por el daño de la vaina de mielina que recubre a los axones de las neuronas en el SNC (Goldenberg 2012). De acuerdo a los Criterios Diagnósticos McDonald 2010, el diagnóstico de EM requiere la demostración de la diseminación de lesiones en espacio y tiempo; además de la exclusión de diagnósticos alternativos que puedan tener una presentación clínica similar (Polman et al. 2011). El diagnóstico de EM puede ser sólo clínico, sin embargo, la resonancia magnética nuclear (RMN) del SNC puede apoyar o complementar dicho diagnóstico; incluso los hallazgos de la RMN pueden reemplazar algunos criterios clínicos (Polman et al. 2011). A lo largo de su evolución, la EM puede producir un nivel creciente de discapacidad con consecuente disminución de la calidad de vida y de la productividad en los pacientes que la padecen (Browne et al. 2014).

Clínicamente, la EMRR se manifiesta por la presencia de recaídas o ataques; mientras que subclínicamente la actividad de la enfermedad se manifiesta como lesiones en la materia blanca y atrofia cerebral (Lublin et al. 2014). La EM se clasifica de acuerdo al patrón de progresión y frecuencia de recaídas en: esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR); EM primaria progresiva (i.e. cuadro progresivo desde el inicio de la enfermedad), EM secundaria progresiva (i.e. EMRR evoluciona a una fase progresiva caracterizada por degeneración neurológica progresiva, con o sin brotes) y en síndrome clínico aislado (i.e. episodio único desmielinizante con un proceso inflamatorio activo, con riesgo elevado de desarrollar EM). La EMRR es el patrón más frecuente, y ocurre entre el 85 a 90% de los casos de EM. La EMRR se caracteriza por episodios de exacerbación de los síntomas (i.e. recaídas, brotes o ataques) seguido por períodos de estabilidad de los síntomas (i.e. períodos de remisión), con recuperación parcial o completa entre los ataques. Una recaída, exacerbación o ataque se define como la aparición aguda de signos y/o síntomas neurológicos típicos de un evento agudo inflamatorio desmielinizante de por lo menos de 24 horas de evolución, en ausencia de fiebre, infección o retiro de corticoide. En la EMRR, la frecuencia de las recaídas es altamente variable, pero tiende a ser más frecuente en los primeros años del inicio de la enfermedad ("Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | CADTH.ca" 2016). El presente dictamen se centra en el tratamiento de la EMRR.

Existen dos tipos de tratamientos para la EM: el sintomático y el modificador de la enfermedad. El objetivo terapéutico de un medicamento modificador de la enfermedad debería ser prevenir o posponer la discapacidad a largo plazo (Trojano et al. 2011). Así, los medicamentos modificadores de la enfermedad de primera generación incluyen, entre otros, a los interferones beta (i.e. IFNβ- 1b, IFNβ-1a), que han demostrado mejorar las tasas de recaídas y la progresión de la discapacidad ("Esclerosis Múltiple (Interferones, Acetato de Glatiramer, Natalizumab Y Fingolimod).pdf" 2016; Nikfar, Rahimi, and Abdollahi 2010), especialmente cuando son administrados en estadios



tempranos de la enfermedad (Clerico et al. 2008). El uso de IFNβ ha mostrado un buen perfil de eficacia y seguridad, por lo que se mantiene como una opción de primera línea para el tratamiento de EMRR (Marziniak and Meuth 2014). El presente dictamen se enfoca en el uso de interferón beta 1a intramuscular (IFNβ- 1a), que es un medicamento modificador de la enfermedad de primera generación.

A nivel global, la EM es uno de uno de los trastornos neurológicos más frecuentes y una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática (Browne et al. 2014). La prevalencia de EM es más frecuente en países de latitud norte, mientras que el Latino América, la incidencia anual estimada fluctúa entre 0.3 a 1.9 casos por 100 000 personas-año y una prevalencia entre 0.75- a 21.5 por 100 000 habitantes (Cristiano et al. 2013; Correale et al. 2014a). En Perú, no se conoce la prevalencia de EM con exactitud, sin embargo, se estima que la prevalencia es baja (aproximadamente <5 por 100 000 habitantes). En una serie casos retrospectiva en un hospital nacional entre 1993 al 2004, se reportó una frecuencia de EMRR del 49.1% del total de casos de EM, con una sobrevida de 87% a los 10 años y 45% a los 20 años (Vizcarra-Escobar, Cava-Prado, and Tipismana-Barbarán 2005). Al respecto, cabe resaltar que una proporción importante de los pacientes con diagnóstico de EM del país se atiende en EsSalud, de manera que nuestra institución tiene más de 10 años de experiencia en el tratamiento de pacientes con EM.

En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con interferón beta- 1b (IFNβ- 1b) para el tratamiento de la EMRR, reconocido como uno de los tratamientos estándar para dicha enfermedad. El IFNβ- 1b, cuenta con un largo historial de uso como primera línea de tratamiento y ha mostrado una reducción de la frecuencia de recaídas del 30% y disminución de la gravedad de las recidivas clínicas, del número de hospitalizaciones por la enfermedad, así como prolongación del intervalo sin enfermedad ("Interferon Beta-1b, Betaseron, Labeling 03142003 - ifnbchi0314031b.pdf" 2017). En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes con IFNβ- 1b corresponden al síndrome pseudogripal y las reacciones locales en el punto de inyección. Dichas reacciones locales en el punto de inyección se presentan del 22% al 96% de los casos (Balak et al. 2012) y varían desde inflamación local leve (42%), dolor (16%), hasta necrosis (4%), entre otras. Cabe resaltar que, de acuerdo al fabricante, solo el 4% del total de lesiones se considera reacción de hipersensibilidad en el punto local de inyección ("Interferon Beta-1b, Betaseron, Labeling 03142003 - ifnbchi0314031b.pdf" 2017). Así, se han descrito diferentes vías de inflamatorias que expliquen las reacciones cutáneas entre las que se encuentran el efecto quimiotáctico propio del en interferón beta en las células del sistema inmune; la estimulación directa del interferón beta en la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas; y la inducción de citoquinas proinflamatorias por el interferón beta seguido de extravasación de las células del sistema inmune (Buttmann et al. 2005). Por lo que, se considera que es apropiada la evaluación del uso del IFNβ-1a IM en el caso de los pacientes cuyas lesiones no se consideran reacción de hipersensibilidad en el punto local de inyección.



Por otro lado, la incidencia de reacciones adversas en el lugar de inyección puede disminuir al utilizar una técnica de inyección aséptica adecuada, alternar los lugares de inyección, administrar dosis iniciales reducidas, así como con el uso de un autoinyector (“Interferon Beta-1b, Betaseron, Labeling 03142003 - ifnbchi0314031b.pdf” 2017; Brochet et al. 2006). Así, con el uso de dispositivos de autoinyección hipodérmica que estandarizan y facilitan la administración de la terapia, se ha mejorado la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento. Sin embargo, de persistir las reacciones locales importantes en el punto de inyección, a pesar de tomar en cuenta las medidas antes mencionadas, será necesario el uso de terapias alternativas. Por lo que, este dictamen se enfoca en la búsqueda de evidencia que evalúa el uso subsecuente de IFNβ-1a, tras la ocurrencia de eventos adversos en el lugar de inyección en el tratamiento con uso de IFN β-1b, sin que se haya perdido la eficacia del tratamiento.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El IFNβ-1a es un medicamento modificador de la enfermedad, de tipo inmunomodulador, indicado para el tratamiento de pacientes con la forma recurrente remitente de EM para disminuir la progresión de la discapacidad y la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Los interferones son citoquinas producidas por las células eucarióticas en respuesta a infecciones virales, entre otras toxas; y se encargan de mediar las actividades antivíricas, anti proliferativas e inmunomoduladoras. A la fecha, se desconoce si el mecanismo de acción exacto del IFNβ-1a.

El IFNβ-1a (AVONEX®), se administra por vía intramuscular (IM) tras su reconstitución. La dosis recomendada para el tratamiento de EMRR es de 30mcg (6 millones de UI) IM una vez por semana, debiendo cambiarse cada semana de punto de inyección IM. A pesar que no se conoce con exactitud por cuánto tiempo se debe tratar a los pacientes, de acuerdo a la evidencia después de dos años de tratamiento se debe reevaluar al paciente para decidir si se debe continuar o suspender el medicamento. Asimismo, si el paciente desarrolla esclerosis múltiple progresiva o incremento de la discapacidad por encima de niveles previamente establecidos, el tratamiento deberá ser suspendido.

En cuanto a la farmacocinética, tras la administración IM, el pico de los niveles de actividades antivíricas séricas ocurre entre las 5 y 15 horas después de las dosis y disminuye con una vida media de aproximadamente 10 horas.

En cuanto a los eventos adversos, los más frecuentes incluyen síntomas del síndrome pseudogripal (i.e. dolores musculares, fiebre, escalofríos, astenia, dolores de cabeza y náuseas). Con el fin de disminuir dichos eventos, se recomienda aumentar un cuarto de dosis progresivamente (7.5mcg cada semana hasta alcanzar la dosis completa), además del uso concomitante de un antipirético y/o analgésicos para disminuir los síntomas pseudogripales



Adicionalmente, el uso de IFNβ-1a ha asociado a otros eventos que han sido incluidos como advertencia en la ficha técnica del medicamento, entre las que se encuentran la ideación suicida, depresión y trastornos psicóticos, por lo que se recomienda suspender en caso de depresión; daño hepático por lo que se debe monitorear la función hepática, los síntomas asociados y el uso concomitante de drogas hepatotóxicas. En caso de insuficiencia cardíaca pre-existente se debe monitorear el empeoramiento de los síntomas durante el uso del IFNβ-1a. En caso de aparición de nuevos trastornos autoinmunes o de cualquier enfermedad sistémica importante también se debe considerar suspender tratamiento. Asimismo, el uso de IFNβ-1a se ha asociado con alteraciones en las células sanguíneas incluyendo pancitopenia, trombocitopenia, que han sido reportadas en estudios post-marketing. Se han reportado convulsiones asociadas al uso de Avonex en pacientes con EM. Además, el IFNβ-1a se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y con crisis actuales.

El IFNβ-1a cuenta con aprobación comercial por la FDA desde 1996, para el tratamiento de pacientes con EMRR, con el objetivo de retrasar la progresión de la incapacidad y disminuir la frecuencia de las recaídas. De acuerdo a la FDA, el Avonex® se encuentra contraindicado en caso de antecedente de hipersensibilidad al IFN-β natural o recombinante, a la albúmina o a cualquier otro componente de la formulación ("Avonex, Interferon Beta-1a Label - ucm086064.pdf" 2017).

De acuerdo a la EMA, el IFNβ-1a cuenta con aprobación comercial para el tratamiento de pacientes con EMRR y para pacientes con un único episodio de desmielinización severa con riesgo de desarrollar EM ("Betaferon, INN-Recombinant Interferon Beta-1b - WC500053225.pdf" 2017).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo IFNβ-1a 30 µg, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo IFNβ - 1a – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por vial ¹	Precio por mes de tratamiento
BE01043	Avonex® (IFN β-1a)	30 µg	Vial	S/.885.36	S/.3421.44

¹ Fuente: EsSalud 2015.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de IFNβ-1a IM para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente, que ha presentado reacción adversa en el punto de inyección secundaria al uso de IFNβ-1b SC, sin pérdida de respuesta al tratamiento.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, Cochrane Library, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y especializados en enfermedades neurológicas como la Sociedad Americana de Neurología (AAN).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

Población: Esclerosis múltiple recurrente-remitente "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" [Mesh]

Intervención: Interferón 1A "Interferon beta-1a"[Mesh]

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos (fase III y fase IV), y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

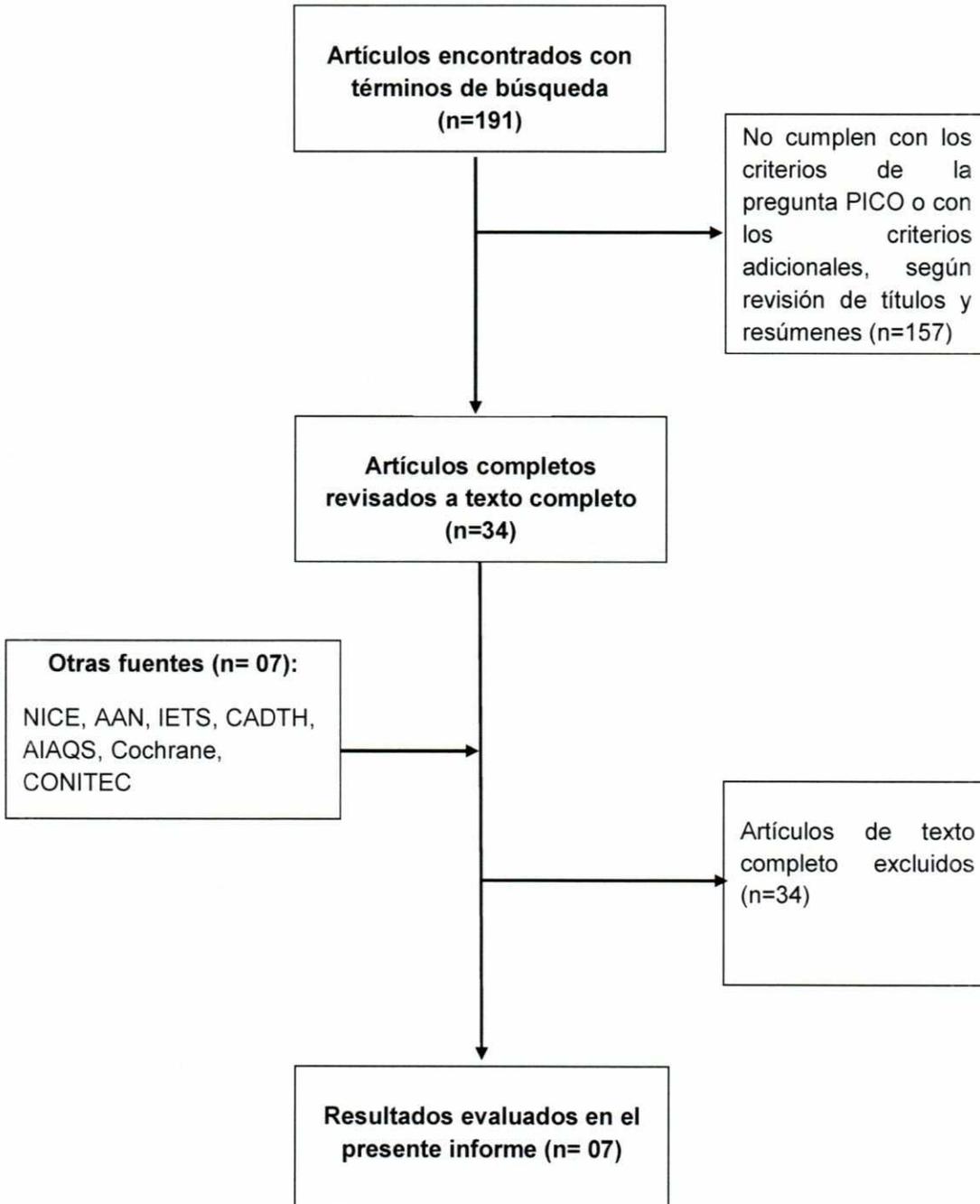


En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de IFNβ-1a. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías Clínicas:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- American Academy of Neurology (2002) – “*Terapias Modificadoras de la enfermedad en Esclerosis Múltiple*”. (18)
- Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud (2012) - “*Guía de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple*” (19).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE- *Multiple sclerosis in adults: management* (CG186), 2014 (“Multiple Sclerosis in Adults: Management | Guidance and Guidelines | NICE” 2017)

Esta guía se realizó con el objetivo de brindar recomendaciones en cuanto al diagnóstico, información y apoyo, tratamiento de las recaídas y manejo de los síntomas relacionados a la EM, es decir, sólo se enfoca en el tratamiento sintomático. Esta guía no incluye tratamientos modificadores de la enfermedad por lo que no se detalla en el presente dictamen.

- Correale et al. “*Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization*” (Correale et al. 2014b)

No se incluyó por que la metodología corresponde a un consenso de expertos.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (CADTH) Therapeutic Review (2013) – “*Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*”(“Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | CADTH.ca” 2016)
- CONITEC-Brasil (2016) – “*Betainterferonas no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente*”(“Relatorio_Betainterferonas_EscleroseMultipla_final.pdf” 2017)

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- IETS (2013) - *Efectividad y seguridad del Interferón β1a, Interferón β1a recombinante, interferón β1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod*



para la prevención de la progresión de la discapacidad en adultos con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva ("Esclerosis Múltiple (Interferones, Acetato de Glatiramer, Natalizumab Y Fingolimod).pdf" 2016)

No se incluyó porque la población evaluada es muy heterogénea y no corresponde a nuestra pregunta PICO de interés.

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):

No se incluyó ninguna revisión sistemática.

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Einarson TR et al. (2017) "*Comparative effectiveness of interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies*" (Einarson, Bereza, and Machado 2017).

Se excluyó porque esta RS-MA se realizó con el objetivo de evaluar los resultados, calidad y representatividad de los estudios observacionales que comparan directamente el uso de los IFNβs en el tratamiento de la EMRR, por lo que no responde a la pregunta PICO de interés.

- La Mantia et al (2016) "*Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis*" (La Mantia et al. 2016)

Se excluyó porque no responde a PICO de interés, realiza comparación entre IFNβ y acetato de glatiramer.

- Tramacere I et al. (2015) - "*Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis.*"

Esta RS-MA ha considerado a los estudios publicados desde 1996 hasta el 2014, en pacientes con EMRR y con mínimo 6 meses de seguimiento. Se realizan comparaciones directas e indirectas entre 15 medicamentos, por lo que no responde a la pregunta PICO de interés.

- La Mantia et al (2014). "*Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis*" (La Mantia et al. 2014)

Se excluyó porque no responde a PICO de interés, realiza comparación entre IFNβ y acetato de glatiramer.

- Filippini et al. (2013) - "*Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis*" (Filippini et al. 2013)

Se excluyó porque se realizaron comparaciones indirectas de los medicamentos modificadores de la enfermedad.

- Hadjigeorgiou et al (2013) - "*A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis*" (Hadjigeorgiou et al. 2013).



Se realizó un meta-análisis en red de múltiples tratamientos modificadores de la enfermedad. Los resultados mostraron que no había datos disponibles para realizar comparaciones en relación a los eventos adversos, por lo que no responde a la pregunta PICO de interés del dictamen.



- Roskel NS et al (2012) *Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod.*

No se incluyó porque se realizan comparaciones indirectas entre Fingolimod, acetato de glatiramer e IFN β .

- Oliver BJ et al (2011) *Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials* (Oliver, Kohli, and Kasper 2011).

No se incluyó porque realizó un MA de estudios donde se comparaban medicamentos modificadores de la enfermedad entre sí.

- Nifkar S et al. (2010) – “A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type” (Nikfar, Rahimi, and Abdollahi 2010)

Esta revisión sistemática y meta-análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo de IFN- β tuvo como objetivo determinar la eficacia y tolerabilidad del IFN- β en el mantenimiento de la remisión de EM y para examinar las variaciones en la eficacia según el tipo de IFN- β y subtipo de MS. No se incluyó porque en el análisis se realizó sin hacer distinción por tipo de IFN, además el único estudio incluido en el meta-análisis sobre IFN β -1a se describe en la sección de ECAs.

- Galetta SL et al (2002) *Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review* (Galetta, Markowitz, and Lee 2002).

No se incluyó porque el ECA fase III que incluye para evaluar al IFN β - 1a se describe ampliamente en la sección de ECAs.

- Rice GP (2001), Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. *Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis.* Cochrane Database Syst Rev. 2001.

No se incluyó porque el ECA fase III que incluye para evaluar al INFB 1a se describe en la sección de ECAs.

Estudios Primarios:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Jacobs. et al (1996) – “*Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis*”





Publicaciones adicionales del estudio Jacob et al., 1996 (se mencionan a lo largo de la descripción de Jacobs et al., 1996):

- Simon JH et al (1996) – “*Magnetic resonance studies of intramuscular interferon β -1a on neurologic disability unremitting multiple sclerosis*”. (Simon et al. 1998)
- Rudick RA (1997) – “*Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis*” (Rudick et al. 1997).
- Jacobs L (2000) – “*Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex): implications for modern MS trials and therapeutics*” (L. Jacobs, Rudick, and Simon 2000).
- Bermel RA et al (2010) – “*Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study*” (Bermel et al. 2010).
- Saida et al (2016) – “*Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*” (Saida et al. 2016)
- Jongen PJ et al (2011) – “*Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO supported external validation study in daily practice*” (Jongen et al. 2011).



Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Clanet M et al. (2002) – “*A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS*” (Clanet et al. 2002).

Publicación adicional a la publicación original:

- Clanet M “*Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study*” (Etemadifar, Janghorbani, and Shaygannejad 2006a).

No se incluyeron porque se comparan diferentes dosis del IFN β -1a.

- Durelli et al (2002) – “*Every-other-day interferon beta 1-b versus once-weekly interferon beta- 1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)*” (Durelli et al. 2002).

No se incluyó porque el comparador IFN β -1b, no corresponde a nuestra pregunta PICO de interés.

- Etemadifar M et al (2006)- “*Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*” (Etemadifar, Janghorbani, and Shaygannejad 2006a).





No se incluyó porque se compara al IFN β - 1a con el IFN β - 1b y el IFN β - 1a subcutáneo, que no corresponde a nuestra pregunta PICO de interés.

- Mokhber et al (2014) - "Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial" (Mokhber et al. 2014).

No se incluyó porque se compara IFN β - 1a con el IFN β - 1b y el IFN β - 1a subcutáneo, que no corresponde a nuestra pregunta PICO de interés.

- Vollmer et al (2014) – "A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis"(Vollmer et al. 2014).

No se incluyó porque fue diseñado con el objetivo principal de evaluar laquinimod y solo evalúa el uso de IFN β - 1a de manera secundaria.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Academy of Neurology (2002) - Terapias Modificadoras de la enfermedad en Esclerosis Múltiple (Guidelines et al. 2002)

Esta GPC se realizó con el objetivo de evaluar la utilidad clínica de los agentes modificadores de la enfermedad incluyendo antiinflamatorios, inmunomoduladores e inmunosupresores. Esta GPC fue elaborada por la Asociación Americana de Neurología (AAN, por sus siglas en inglés).

El grupo elaborador considera que los IFN β reducen la actividad biológica de la EMRR, lo que ha sido evidenciado mediante la reducción de la tasa de ataques medida clínicamente o a través de RMN (Tipo de recomendación A)¹. Asimismo, considera que el tratamiento con IFN β tiene efecto beneficioso en la severidad de la enfermedad, medido a través de lesiones T2 y que probablemente retarde la progresión de la discapacidad (Tipo de recomendación B)². Por lo que, el grupo elaborador consideró que es apropiado considerar a los IFN β como tratamiento en cualquier paciente con EMRR (Tipo de recomendación A)¹. Por otro lado, el grupo elaborador consideró que la ruta de administración del IFN β (i.e. subcutánea versus intramuscular) probablemente carezca de relevancia clínica en cuanto a eficacia (Recomendación tipo B)², recalando que existen diferencias en el perfil de seguridad en cuanto a la vía de administración. Así, concluye que no hay diferencia clínica entre el uso de diferentes tipos de IFN β (i.e. IFN β -1a o IFN β -1b), aunque esto no se haya estudiado a profundidad (Recomendación tipo U)³.

La evidencia que sustenta la recomendación del uso de IFN β -1a proviene del estudio pivotal⁴ que el grupo elaborador considera como evidencia clase I⁵. Además, alegan que los resultados encontrados se replican en posteriores estudios. El estudio pivotal y las publicaciones subsecuentes provenientes del mismo serán detalladas en la sección de ECAs. Mientras que, la evidencia que sustenta la recomendación que se refiere a las vías de administración corresponde a clase II⁶, aunque la GPC no detalla las diferencias en cuanto al perfil de seguridad.

¹ Eficacia establecida para una determinada condición en una población específica.

² Eficacia probable para una determinada condición en una población específica.

³ Evidencia inadecuada o contradictoria; dado el conocimiento actual, el tratamiento no ha sido comprobado.

⁴ Estudio primario que conduce a la aprobación del medicamento.

⁵ Evidencia proviene de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo con enmascaramiento de la evaluación de los resultados, en una población representativa; donde a) los desenlaces primarios y b) los criterios de inclusión/exclusión están claramente definidos, c) se han minimizado el riesgo de sesgo por abandonos y d) las características basales estén balanceadas entre grupos.

⁶ Evidencia de estudio prospectivos con enmascaramiento de la evaluación de resultados o ECAs donde no se cumplen los ítems (a-d) mencionados en la clase I.



En base a la evidencia evaluada, el grupo elaborador consideró que IFN β -1a ha mostrado ha mostrado reducir la actividad biológica de la EMRR. Así, comparado con placebo, mostró reducción de la progresión de la discapacidad (-37%; p=0.02), reducción de la tasa de ataque (-18%; p=0.04), disminución del número de lesiones captadoras de gadolinio (-33%; p=0.05). Como limitaciones de las conclusiones del estudio pivotal del IFN β -1a, el grupo elaborador resalta que los autores del estudio pivotal encontraron durante el primer año que no hubo una reducción significativa de la tasa de ataques (-9.6%, p= no significativo), que sí se evidenció al segundo año (-32%, p=0.002), lo que para ellos sugeriría que los beneficios clínicos del tratamiento con IFN β -1a podría evidenciarse recién luego de un año de iniciado el tratamiento. Sin embargo, el estudio pivotal no muestra un análisis estadístico que sustente esta diferencia, además el subgrupo de pacientes que alcanzó diferencias significativas al segundo año tenía una tasa de ataques similar en el año previo (-29%), lo que, para el grupo elaborador de la GPC, sugeriría que se trata de un subgrupo con características particulares que lo hacen no representativo de la cohorte estudiada, limitando la validez de cualquier análisis de subgrupos en estos pacientes.



A la actualidad, esta GPC corresponde a la última versión publicada por la AAN, por lo que ha sido incluida en el presente dictamen a pesar que fue publicada en el 2002. La guía se basa en un análisis crítico de la evidencia. Así, la GPC analiza los resultados obtenidos en el estudio pivotal para la recomendación del tratamiento. Sin embargo, no detalla aspectos metodológicos importantes del desarrollo de la guía (i.e. métodos sistemáticos utilizados para la búsqueda, criterios de selección utilizados, entre otros). Las recomendaciones de esta guía deben ser tomadas en cuenta, pero a la luz de la evidencia publicada más recientemente.



Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud (AIAQS) (2012) - Guía de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple (2012)

Esta GPC se elaboró con el objetivo de emitir recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia para orientar a los profesionales de salud en la toma de decisiones terapéuticas y para disminuir la variabilidad en la atención a las personas con EM.

Fue elaborada por la Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud (AIAQS, por sus siglas en catalán) del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya y adscrita al CatSalut. Fue financiada por la empresa farmacéutica Novartis®, aunque el grupo elaborador sostiene que la guía es independiente de la entidad financiadora que no ha participado en ninguna de las etapas de desarrollo de la misma.

La metodología utilizada para la elaboración de la GPC consistió en una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo a preguntas en formato PICO y valoración de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones de acuerdo al sistema de

Gradación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones (GRADE, por sus siglas en inglés).



En relación al tratamiento modificador del curso de la enfermedad, en pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, el grupo elaborador recomendó tratar con interferón beta (1a o 1b) para disminuir la frecuencia de brotes (Fuerza de la recomendación: fuerte)⁷. En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) para enlentecer el aumento de la discapacidad (Fuerza de la recomendación: débil)⁸.



La evidencia que sustenta esta recomendación proviene en una revisión sistemática que incluye cuatro ensayos clínicos (estudio MSCRG 1996; estudio OWINS 1999, PRISMS 1998; estudio IFNB MS 1993). De estos, el estudio de Jacobs et al (MSCRG 1996) se describe en detalle en la sección de ECAs.

Esta GPC responde a nuestra pregunta de interés de manera parcial, pues no evalúa la seguridad evaluando únicamente de la eficacia para emitir sus recomendaciones terapéuticas, al menos en lo que respecta al tratamiento con IFNβ. Sin embargo, fue tomada en cuenta por la alta rigurosidad metodológica y por ser una de las versiones más recientes entre las GPC existentes.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

(CADTH) Therapeutic Review – “Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis”, 2013 (“Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | CADTH.ca” 2016)

De acuerdo a esta ETS, el Comité de Expertos en Drogas de Canadá (CDEC, por sus siglas en inglés), realizó esta ETS con el objetivo de evaluar cuál es la estrategia de tratamiento inicial y para no respondedores a tratamiento inicial de preferencia para pacientes con EMRR.

El CDEC recomienda el uso de medicamentos modificadores de la enfermedad de primera generación incluyendo al interferón beta, como tratamiento inicial de elección para pacientes con EMRR. De acuerdo a la revisión sistemática realizada por los autores, dichos medicamentos tienen efectos clínica y estadísticamente significativos en relación a las tasas anuales de recaídas comparadas con placebo, y además son las alternativas de tratamiento más costo-efectivas en comparación con otros tratamientos.

⁷ Recomendación fuerte: El grupo elaborador “recomienda hacer”.

⁸ Recomendación débil: El grupo elaborador “sugiere hacer”

En relación al IFNβ -1a, el grupo evaluador considera que el IFNβ-1a 30mcg es menos eficaz, dado que la tasa anual de recaídas es mayor comparado con los interferones administrados por vía subcutánea.



Los pacientes que fallan o que tienen contraindicaciones para el tratamiento inicial de EMRR con acetato de glatiramer debe indicarse IFNβ-1b y viceversa.

En cuanto a las terapias subsecuentes, los autores recalcan que los estudios no diferencian entre pacientes nuevos y pacientes con tratamiento previo, por lo que se asume que la eficacia no varía en casos de tratamiento secuencial.

Esta ETS también responde de manera indirecta la pregunta PICO del presente dictamen, pues no evalúa la seguridad, sólo realiza comparaciones de la eficacia relativa de diferentes tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea, además de la comparación de cada medicamento con placebo.



CONITEC-Brasil (2016) – “Betainterferonas no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente” (2016)

Esta ETS se elaboró con el objetivo de evaluar el IFNβ y acetato de glatiramer como tratamiento para la EMRR, enfocándose en los resultados relacionados con la frecuencia de las recaídas.

La metodología utilizada para la elaboración de la ETS consistió en una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo a preguntas en formato PICO y valoración de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones de acuerdo al sistema de GRADE.

En comparación con IFNβ-1b SC y IFNβ-1a IM, el primero mostró resultados estadísticamente superiores. En la comparación de IFNβ-1a SC y IFNβ-1a IM, se han encontrado pocos estudios, con resultados heterogéneos. De todos los estudios identificados, se realizó también una comparación indirecta de estas tecnologías por medio del método llamado “comparación mezclada de tratamientos”, donde después de simulaciones sucesivas del modelo propuesto, se encontraron las siguientes probabilidades de “ser el mejor tratamiento”: 44,66% con glatiramer; 33,7% con IFNβ-1b SC; 21,62% con IFNβ-1a SC y 0,00025% con IFNβ-1a IM. Es decir, el grupo elaborador encontró un rendimiento estadísticamente inferior del IFNβ-1a IM comparado con los otros IFNβs.

La ETS se sustenta en la evidencia que proviene de los estudio INCOMIN (Durelli et al. 2002), de Etemadifar et al 2006 (Etemadifar, Janghorbani, and Shaygannejad 2006b), MSCRG 1996 (L. D. Jacobs et al. 1996), y de Khan 2001 (Khan et al. 2001). Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones metodológicas por lo que cualquier conclusión obtenida de ellos, tiene limitada validez.



iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Jacobs. et al (1996) – “Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis” (L. D. Jacobs et al. 1996).

Es un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, donde se evaluó si el IFN β-1a IM lograba retardar la progresión de discapacidad neurológica de la EM recurrente.

Los pacientes enrolados en el estudio eran mayores de 18 hasta 55 años, con diagnóstico de EM de por lo menos un año, con una escala de discapacidad (EDSS) de 1.0 a 3.5, con al menos dos exacerbaciones documentadas en los 3 años previos, con EM de tipo recurrente definida como periodos de remisión completa o incompleta. Se excluyeron los pacientes con alguna terapia previa inmunosupresora o con interferón, mujeres embarazadas o en período de lactancia o que rechazaban el uso de anticonceptivos; o pacientes con EM progresiva; o cualquier otra enfermedad que comprometiera el funcionamiento de órganos.

Luego del inicio del estudio, se reportó una tasa menor al 3% de abandono del estudio, que era menor al 10% estimado para el diseño del estudio, con lo que se decidió que el estudio podía concluir un año antes de lo planeado y que el enrolamiento podía detenerse con 288 pacientes (L. D. Jacobs et al. 1995). De esa manera, sólo el 57% (n=172) de los pacientes completó los dos años (104 semanas) de tratamiento con la medicación de estudio. Los autores refieren que este subconjunto de pacientes no tenía características basales significativamente diferentes con respecto al total de la cohorte.

Se incluyeron un total de 301 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención (n=158) que recibió IFNβ-1a 30 µg/semana IM o al grupo control (n=143) que recibió placebo. Los puntajes en la escala EDSS basales fueron de 2.3 (1.0- 3.5) en el grupo placebo comparado a 2.4 (1.0-3.5) en el grupo control.

El desenlace principal de eficacia del estudio fue tiempo hasta la progresión de la discapacidad, sostenida durante al menos seis meses y de por lo menos 1.0 punto en la escala de Kurtzke de estado expandido de la discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés). Los desenlaces secundarios de eficacia fueron la frecuencia de exacerbaciones y cambios evidenciados en la RMN.

El análisis de los resultados se realizó en la población por intención a tratar (ITT). Los resultados mostraron que se produjo un retraso significativo en el tiempo hasta la progresión de la discapacidad con el uso de IFN β- 1a comparado a placebo (p=0.02). Así, al final de las 104 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes que desarrollaron progresión de la discapacidad fue de 34.9% en los pacientes tratados con placebo y del 21.9% en los pacientes tratados con IFN β- 1a. A la semana 104, el 4.8% en el grupo de intervención presentó cambios en la EDSS ≥ 2.5 puntos (i.e. progresión sostenida confirmada), comparado con el 17.2% en el grupo placebo (p=0.02). El





número de exacerbaciones (≥ 4 exacerbaciones) en el grupo de intervención fue menor al grupo placebo (7% versus 17% respectivamente; $p=0.03$). La tasa anual de recaídas fue de 0.82 en el grupo placebo comparada con 0.67 en el grupo de intervención ($p=0.04$). El número y volumen de lesiones captadoras de gadolinio fue menor en el grupo de intervención ($p=0.02$). Asimismo, el IFN β -1a mostró una reducción de un tercio la tasa anual de recaída, después de más de un año de tratamiento. Respecto al desenlace de calidad de vida, éste no ha sido evaluado en este estudio.



En relación a la eficacia, los autores del estudio concluyen que el IFN β -1a tiene un impacto beneficioso en la EM recurrente, al reducir la acumulación de discapacidad permanente, la frecuencia de exacerbación y la actividad de la enfermedad medida a través de lesiones captadoras de gadolinio en RMN.

Este estudio fue realizado por el Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSRG) y fue financiado por Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y ACV (NINDS/NIH).

Posteriormente se publicaron resultados adicionales de mediciones realizadas a través de RMN (Simon et al. 1998). Donde se concluye que el uso de IFN β -1a parece impedir el desarrollo de lesiones en un estadio temprano de la enfermedad y que esto tiene un impacto favorable en las secuelas a largo plazo en los eventos inflamatorios como lo indica el retraso en la acumulación de lesiones T2.

Asimismo, se realizaron análisis post hoc, donde se reportó que el desenlace principal del estudio original podría haber subestimado los beneficios clínicos del tratamiento, y se mostraron nuevos análisis donde se demostraba que el IFN β -1a tenía efectos favorables en la progresión de la discapacidad (Rudick et al. 1997).

Posteriormente, se han publicado resultados del seguimiento de este estudio (L. Jacobs, Rudick, and Simon 2000). Los resultados del seguimiento del ECA pivotal de fase III del interferón beta 1a en pacientes con EM recidivantes revelaron que: 1) el tratamiento activo retraso significativamente la progresión de discapacidad física, redujo las exacerbaciones clínicas y las lesiones cerebrales por RMN; 2) la eficacia clínica no dependía de los criterios de valoración de la discapacidad; 3) el tratamiento benefició múltiples medidas de RMN de lesiones cerebrales; 4) la atrofia cerebral ocurrió durante 2 años en pacientes con discapacidades relativamente leves; y 5) IFN β -1a podría retrasar el desarrollo de la atrofia después del primer año de tratamiento.

Se realizó un estudio de seguimiento a los 15 años, con el objetivo de evaluar la tolerabilidad a largo plazo del interferón beta-1a intramuscular y los efectos sobre la discapacidad y la calidad de vida (Bermel et al. 2010).

Los pacientes fueron evaluados un promedio de 15 años después de la aleatorización en el ECA del MSCRG controlado con placebo, doble ciego de IFN β -1a IM para la recaída esclerosis múltiple. Se aplicó la escala EDSS reportada por el paciente, el





Formato corto-36 (SF-36), una escala analógica visual de independencia de autocuidado y un cuestionario de calidad de vida.

El estado se determinó en el 79% (136/172) de los pacientes elegibles. El análisis se centró en 122 pacientes vivos. A pesar del tratamiento abierto y no estandarizado después del ensayo clínico de 2 años, el 46% (n = 56) de los pacientes permanecieron con el interferón beta-1a intramuscular. Las puntuaciones de escala de estado de discapacidad expandida se correlacionaron altamente con las subcategorías del SF-36 y las puntuaciones de escala analógica visual. Los pacientes que actualmente usaban interferón beta-1a intramuscular tenían un puntaje de Escala EDSS significativamente menor (p = 0.011), menos progresión a los hitos de la EDSS, puntuaciones significativamente mejores en el componente físico del SF-36 (p <0.0001), y reportaron mejor salud general y mayor independencia.



Concluyeron que los pacientes que continúan usando interferón beta-1a intramuscular tienen menos discapacidad y mejor calidad de vida en comparación con los pacientes que actualmente no usan IFNβ-1a intramuscular (i.e. usan otro medicamento modificador de la enfermedad), 15 años después de la aleatorización en un ensayo clínico.

En cuanto a la seguridad, el estudio mostró que el IFNβ-1a era bien tolerado, siendo que el 4% de los pacientes descontinuaron el uso por eventos adversos. Entre los síntomas reportados con mayor frecuencia (p<0.1) por los pacientes que recibieron IFNβ-1a se encuentran los síntomas pseudogripales. La anemia se observó en el 3% de los pacientes. Las reacciones en el lugar de inyección, depresión y trastornos menstruales se evidenciaron entre 10-15% de los pacientes. Los autores recalcan que los pacientes no presentaron inflamación o dolor en los puntos de inyección.

Este es el estudio pivotal fase III donde se evalúa la eficacia y seguridad del IFNβ-1a IM comparado con placebo, por lo que corresponde a la mejor evidencia disponible para evaluar el uso de IFNβ-1a con respecto a placebo. De este estudio, podemos concluir que el IFNβ-1a representa una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la EMRR, por lo menos en los dos primeros años de tratamiento.

Saida et al (2016) - “Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis” (Saida et al. 2016)

Este ensayo clínico de etiqueta abierta, multicéntrico, realizado en Japón, tuvo como objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de 2 años de tratamiento con interferón beta-1a intramuscular (IM IFNβ-1a) en pacientes japoneses con EMRR, y realizar un análisis exploratorio del impacto de la titulación inicial de la dosis sobre la tolerabilidad.



Los enrolados tenían diagnóstico esclerosis múltiple confirmado de esclerosis múltiple de acuerdo a los criterios revisados de McDonald, de 18 a 55 años de edad, con EDSS entre 0.0 y 5.5; con antecedente de al menos una recaída en año anterior o 2 recaídas en los 2 años previos; sin recaídas en las últimas cuatro semanas; y que no hayan recibido tratamiento con corticoides o con algún IFNβ en las 4 semanas previas a la primera dosis de la droga de estudio.

Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir IFNβ-1a IM en dosis de 30mcg una vez por semana (brazo de dosis completa, n = 50) o a recibir IFNβ-1a IM 15mcg una vez por semana durante 2 semanas y luego 30mcg una vez por semana después (brazo de dosis titulada, n= 50).

El desenlace principal para evaluar eficacia fue la tasa de recaída anualizada (ARR) a los 2 años, donde las recaídas se definieron como nuevos o empeoramiento de síntomas neurológicos en ausencia de fiebre, con duración de al menos 48 horas en pacientes con síntomas neurológicos estables, y que representen un empeoramiento de los síntomas mayor a 0.5 en la escala EDSS. Asimismo, otros desenlaces evaluados fueron el tiempo hasta la primera recaída, tiempo hasta el desarrollo de progresión sostenida de la discapacidad (≥ 1.0 o ≥ 1.5 con respecto a la línea de base por al menos 24 semanas), y el número de lesiones captadoras de gadolinio y lesiones TS detectadas por medio de RMN. Se evaluó la seguridad y la tolerabilidad mediante el reporte de eventos adversos, especialmente el síndrome pseudogripal.

Para determinar el tamaño de muestra se tomó en cuenta otros estudios y el número de pacientes disponibles de la población objetivo. Es estudio no fue diseñado para que el análisis de los resultados comparara la eficacia entre los grupos aleatorizados, por los que se realizó en toda la población que haya recibido al menos una dosis y que haya sido evaluado al menos una vez. El desenlace principal se analizó mediante una regresión de Poisson y el resto de los resultados, incluyendo la seguridad, fueron analizado de manera descriptiva.

Los resultados mostraron que la ARR disminuyó de 1.540 (IC 95% 1.381-1.718) con respecto a la línea de base, disminuyendo a 0.371 (0.240-0.571) en el primer año y 0.351 (0.244-0.503) en el segundo año. Las mejoras del EDSS fueron evidentes a partir de la semana 24. La proporción de pacientes que presentaron recaída al segundo año fue de 0.47 (0.38-0.58) para el total de la población, con una media de tiempo a recaída de 1.64 años. La media del cambio desde la puntuación EDSS inicial (2.1) en el año 2 fue de -0.34 (P = 0.004). Los resultados evaluados por RMN, mostraron una disminución de las lesiones captadoras de gadolinio con respecto a la línea de base, aunque hubo un aumento de lesiones T2 nuevas.

En cuanto a la seguridad, la principal causa de discontinuación del tratamiento asociado a eventos adversos se debió al empeoramiento de los síntomas, y cinco pacientes discontinuaron por falta de eficacia. Los eventos adversos más frecuentes fueron síndrome pseudogripal (92%), nasofaringitis (57%), y reacción en el sitio de inyección



(30%). En relación a los eventos adversos en el sitio de inyección, aunque no se describe en detalle qué tipo de lesiones se presentaron, si afirman que ninguna correspondió un evento adverso serio.

Los resultados de este estudio demuestran que IM IFNβ-1a se puede utilizar de forma eficaz y segura en pacientes japoneses con EMRR durante un período prolongado de tiempo (2 años). Este es un estudio postmarketing reciente que ha sido incluido en el presente dictamen porque evalúa la seguridad del IFNβ-1a en condiciones no controladas, a diferencia de los ECAs fase III.

Jongen PJ et al (2011) – “Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO-supported external validation study in daily practice” (Jongen et al. 2011).

El estudio prospectivo de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) - Buenas Prácticas Clínicas (GCP), basado en la investigación clínica (CRO) - evaluó los EAs en pacientes EMRR tratados con IFNβ-1a IM en la práctica diaria usando medidas similares a los de los ensayos de fase III.

Durante los 24 meses posteriores al inicio del tratamiento con IM-IFNβ-1a, se evaluó a 275 pacientes con EMRR y su relación con el tratamiento (i.e. no improbable, probable y definitiva). Los datos se compararon con los reportados en el ensayo pivotal de fase III.

El 75.3% de los pacientes experimentaron uno o más EAs que eran probables o definitivamente relacionados con IFNβ-1a. De todos los EA 40,5% eran probables o definitivamente relacionados con el tratamiento; 68,5% de estos fueron leves y 3% graves. El 6,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una EA.

En comparación con el ensayo pivotal de fase III, encontraron que las incidencias estadísticamente más bajas para la mayoría de los AE comunes: dolor de cabeza, dolor muscular, fatiga, fiebre, escalofríos, náuseas. Un paciente murió después de dos eventos vasculares cerebrales en el mes de estudio 22, ambos AE fueron evaluados como no relacionados con IFNβ-1a.

Tres de cada cuatro pacientes con EMRR tratados con IFNβ-1a IM en la práctica diaria experimentan EA relacionadas con el tratamiento, la mayoría de ellos son leves. Los datos validan externamente el perfil de seguridad favorable de la fase III de IM IFNβ-1a y sugieren que en la vida real la incidencia de los AE relacionados con el tratamiento es menor que la reportada en el ensayo pivotal de fase III.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia científica encontrada a la fecha, donde se evaluó la eficacia y seguridad de IFNβ-1a 30mcg/ml IM para el tratamiento de EMRR en pacientes con tratamiento previo con IFNβ-1b SC, quienes han presentado eventos adversos en el sitio de inyección, sin pérdida de la respuesta al tratamiento.

De acuerdo a las recomendaciones internacionales, el IFNβ continúa siendo uno de los tratamientos estándar de primera línea para la EMRR; de los cuales el IFNβ-1b es el tratamiento que se encuentra disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud. La evidencia que sustenta la recomendación del uso de IFN β se basa en los resultados de estudios, donde el IFNβ-1b ha mostrado efectividad moderada a buena y un buen perfil de seguridad. Entre los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de IFNβ-1b se encuentran las reacciones adversas en el punto de inyección (22%- 96%) (Balak et al. 2012); que varían desde inflamación local leve (42%), dolor (16%), hasta necrosis (4%), entre otras. Cabe resaltar que, de acuerdo al fabricante, solo el 4% del total de lesiones en el punto de inyección se considera una reacción de hipersensibilidad ("Interferon Beta-1b, Betaseron, Labeling 03142003 - ifnbchi031403lb.pdf" 2017). Así, se han descrito diferentes vías inflamatorias que explican las reacciones cutáneas en el sitio de inyección entre las que se encuentran el efecto quimiotáctico propio del en IFNβ-1b en las células del sistema inmune; la estimulación directa del IFNβ-1b en la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas; y la inducción de citoquinas proinflamatorias por el IFNβ-1b seguido de extravasación de las células del sistema inmune (Buttmann et al. 2005). Por ello, es que el IFNβ-1a IM aún podría representar una opción válida de tratamiento para los pacientes cuya reacción en el sitio de inyección no es considerada una reacción de hipersensibilidad.

Existen diferentes estrategias recomendadas para el manejo de las reacciones adversas en el punto de inyección con el uso IFNβ-1b como la titulación, una técnica apropiada de inyección y el uso del autoinyector, las cuales logran disminuir significativamente las reacciones adversas en el punto de inyección ("Avonex, Interferon Beta-1a Label - ucm086064.pdf" 2017; Brochet et al. 2006; Girouard and Théorêt 2008). Sin embargo, a pesar de implementar todas las recomendaciones antes mencionadas, las tasas de suspensión de tratamiento con IFNβ-1b por reacciones adversas en el sitio de inyección esperables oscilan entre 22%- 96%. En estos pacientes, en quienes ya no es posible continuar con el IFNβ-1b por eventos adversos, está indicada la rotación a otra opción de tratamiento, pues, a pesar que puedan estar respondiendo al tratamiento en términos de control de la actividad de la enfermedad, los eventos adversos comprometen la calidad de vida del paciente y ponen en riesgo la adherencia al tratamiento a largo plazo (Coyle 2008). En nuestro contexto, al no tener otras opciones terapéuticas disponibles en el petitorio farmacológico, se evalúa el uso de IFNβ-1a en pacientes que han presentado reacción adversa en el punto local de inyección al IFNβ-1b, sin pérdida de la respuesta al tratamiento.





A la fecha, no se encontró evidencia directa y de buena calidad que evalúe el uso subsecuente de IFNβ-1a después del uso de IFNβ-1b para el tratamiento de EMRR, después de la ocurrencia de EA en el lugar de inyección. Por ello, fue necesario el uso de evidencia que responda de manera indirecta a la pregunta PICO de interés. Es decir, se ha identificado la evidencia que evalúa la eficacia y seguridad del IFNβ-1a comparado con placebo de manera general en todos los pacientes con EMRR, y se han extrapolado estos resultados a la población de interés del presente dictamen, como se detalla a continuación.



De acuerdo a la GPC de la AAN (Guidelines et al. 2002), el tratamiento con IFNβ representa una opción eficaz y segura para el tratamiento la EMRR, independientemente del tipo de IFNβ. Cabe resaltar que esta guía fue publicada en el 2002, pero que a la fecha no se ha publicado aún una versión actualizada. Asimismo, una GPC más actualizada, elaborada por la AIAQS (2012), considera el tratamiento con IFNβ-1a e IFNβ-1b como alternativas eficaces para el tratamiento de la EMRR. Por otra parte, las recomendaciones internacionales toman en cuenta que los estudios de los medicamentos modificadores de la enfermedad se han realizado sin diferenciar entre los pacientes nuevos y los pacientes con tratamiento previo, por lo que, asumen que la eficacia no varía en casos de tratamiento secuencial (“Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | CADTH.ca” 2016). En relación a los algoritmos de tratamiento, los expertos reconocen que existen al menos dos estrategias de abordaje terapéutico cuando está indicada la rotación a un siguiente fármaco. En primer lugar, se puede rotar a otro medicamento de primera línea (por ejemplo, otro interferón, acetato de glatiramer, entre otros), especialmente en pacientes con una respuesta adecuada pero que han presentado eventos adversos que suponen la suspensión del tratamiento. Este abordaje se basa en que no se requiere una medicación más potente cuando no se evidencian recaídas, progresión de la enfermedad o cambios en la RMN. Luego, una segunda estrategia, preferida para pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento inicial, sería el escalamiento a un tratamiento de segunda línea (Correale et al. 2014b; Coyle 2008).



Se incluyeron ECAs fase III donde se evaluó la eficacia del uso de IFNβ -1a comparado con placebo, como evidencia indirecta. Jacobs et al, mostraron en los resultados del ECA pivotal que el tratamiento con IFNβ -1a podía retrasar la progresión de la discapacidad, disminuía la frecuencia de recaídas y la actividad de la enfermedad detectada a través de resonancia magnética, en pacientes con EM recurrente. Asimismo, Bermel et al (Bermel et al. 2010), en un seguimiento posterior de la población aleatorizada, en los pacientes que continuaron con el tratamiento con IFNβ -1a tenían menor grado de discapacidad y mejor calidad de vida que los pacientes no tratados con IFNβ -1a. Saida et al, también mostró una reducción significativa de la tasa anual de recaídas con el uso de IFNβ -1a comparado con placebo, además de un buen perfil de tolerabilidad. Asimismo, Vollmer et al (Vollmer et al. 2014), en el estudio BRAVO, cuyo objetivo secundario fue evaluar la eficacia y seguridad y tolerabilidad del IFNβ-1a IM comparado con placebo en un diseño con enmascaramiento del evaluador, mostraron

que, comparado con placebo, hubo una reducción significativa del 26% de la tasa anual de recaídas en los pacientes que recibieron IFNβ-1a (RR=0.74; IC 95% 0.66-0.92; p=0.007). En un análisis exploratorio, Vollmer et al, además encontraron una reducción significativa de la acumulación de lesiones captadoras de gadolinio a los 24 meses, comparado con placebo (RR 0.39 IC 95% 0.40-0.60, p <0.001; y una reducción de la acumulación de nuevas lesiones T2 a los 24 meses, comparado con placebo (RR 0.49 IC 95% 0.40-0.56). En cuanto a los EA, 6% de los pacientes que recibía IFNβ-1a discontinuó tratamiento debido a EA incluyendo síndrome pseudogripal (2%), pirexia (0.7%), hepatitis tóxica (0.5%) y mialgia (0.5%). Este estudio no está incluido dentro de la sección de descripción de resultados debido a que su objetivo principal no fue evaluar IFNβ-1a IM. Sin embargo, los resultados del análisis exploratorio que realizaron en relación al uso de IFNβ-1a IM comparado con placebo apoyan su eficacia en términos de desenlaces relevantes para la pregunta PICO de interés, tales como los desenlaces radiológicos.

En relación a la seguridad, Jongen et al, en un estudio prospectivo encontraron que el 75.3% de los pacientes experimentan eventos adversos asociados al uso de IFNβ -1a, pero que en su mayoría son leves y generan la suspensión del tratamiento en el 6.6% de los pacientes. Esta evidencia sugiere que el tratamiento con IFNβ -1a IM es una alternativa eficaz y segura, en comparación con placebo, lo cual se condice con lo observado en el perfil de seguridad del ensayo de fase III publicado por Jacobs. et al (1996) y de los resultados del ensayo postmarketing publicado por Saida et al (2016).

Por otro lado, las ETS evaluadas tienen conclusiones divergentes. Cabe resaltar que ambas ETS se han enfocado solo en la evaluación de la eficacia mas no de la seguridad de IFNβ-1a IM. Para ello, en ambas ETS se han realizado comparaciones de la eficacia relativa del uso de IFNβ-1a IM versus otros medicamentos modificadores de la enfermedad. En relación a la comparación analizada entre IFNβ-1a IM y otros IFNβ (i.e, 1b SC y 1a SC) no se han incluido ensayos cegados y controlados con placebo donde se hagan comparaciones cabeza a cabeza entre dichos interferones. Así, en esta ETS se incluyó el ensayo INCOMIN y el EVIDENCE. En el ensayo INCOMIN se comparó al IFNβ-1a IM versus el IFNβ-1b SC, encontrando diferencias significativas que favorecerían al brazo de IFNβ-1b SC. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones importantes, tales como la falta de cegamiento de los evaluadores y que las características basales se encuentran desbalanceadas. Además, en este ensayo los resultados observados sobrestiman lo encontrado en el ensayo pivotal del IFNβ-1b (respuesta de 50% versus 30% en el pivotal) donde se compara contra placebo y existe cegamiento de los evaluadores (Vartanian 2003). Asimismo, en el ensayo EVIDENCE en el cual se comparó el IFNβ-1a SC versus el IFNβ-1a IM se observó que había una diferencia significativa a favor de la presentación subcutánea. Sin embargo, este estudio también presenta limitaciones importantes como la falta de cegamiento de los evaluadores. Es de notar que en ambas ETS no se toma en consideración los resultados de eventos adversos, dentro de los cuales estaría incluido la frecuencia de reacciones en el sitio de inyección. Por otro lado, ambos ensayos al no estar cegados son

susceptibles a un alto riesgo de sesgo en relación a los desenlaces evaluados. Asimismo, los resultados obtenidos en dichos ensayos no se condicen con lo observado en los ensayos pivotales, los cuales si fueron cegados. Por lo tanto, aunque los resultados de las ETS sugieran que el IFNβ-1a es inferior al IFNβ-1b es necesario tomar con cautela dichas conclusiones, ya que se basan en estudios que podrían estar sujetos a riesgo de sesgo. Por otro lado, se debe tener en cuenta que para nuestra población de estudio el IFNβ-1b SC ya no es una opción de tratamiento y por lo que el IFNβ-1a IM es una alternativa que podría mantener la eficacia que se estaba obteniendo con el IFNβ-1b en quienes desarrollaron eventos adversos en el sitio de inyección. Esto se condice con lo observado en la práctica clínica como ha sido reportado en estudios observacionales a largo plazo donde los IFNβ muestran similar efectividad entre sí (Einarson, Bereza, and Machado 2017).



Esto va de acuerdo a lo expresado por el Dr. Luis Chirinos, médico neurólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien señala que, que además de existir plausibilidad biológica para el uso subsecuente de IFNβ, en nuestro contexto, a lo largo de los años, el tratamiento con IFNβ ha mostrado control de las crisis en la mayoría de los pacientes tratados. Además, señala que en el contexto de ausencia de otras alternativas aprobadas dentro del contexto de EsSalud para el tratamiento de la EMRR, el uso de interferón beta 1a 30mcg IM sería una alternativa válida después de haber presentado eventos adversos en el lugar de inyección con el uso de interferón beta -1 b, de acuerdo a los más de diez años de experiencia clínica en el tratamiento de EMRR con IFNβ -1a. Además, el médico especialista recalca el gran impacto que la EM tiene en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.



En resumen, en nuestro contexto la opción de tratamiento de primera línea es el IFNβ -1b SC, que se asocia a una alta frecuencia de reacciones adversas en el sitio de inyección (~85%, aunque la mayoría son leves). Dichas reacciones adversas pueden disminuir con el uso de autoinyector, titulación de la dosis y una técnica adecuada. Sin embargo, si ante la persistencia de lesiones importantes está indicada la suspensión del tratamiento y teniendo en cuenta que con el uso de IFNβ-1a IM, las reacciones en el sitio de inyección son menos frecuentes (~2-33%), se plantea la posibilidad del uso subsecuente de IFNβ-1a IM luego de que el paciente presenta eventos adversos en el sitio de inyección con IFNβ-1b SC, sin pérdida de la respuesta terapéutica. No se encontró evidencia sólida que responda directamente a la población de la pregunta PICO de interés. La evidencia que sustenta esta estrategia se basa en que el uso de IFNβ-1a IM ha mostrado eficacia y un buen perfil de seguridad comparada con placebo. Además, se apoya en la opinión de experto, la cual va en línea con lo observado en la evidencia en relación a la eficacia y seguridad de IFN beta 1a IM comparada con placebo, quien sostiene que, ante la ausencia de otra alternativa en el petitorio farmacológico, el uso de IFNβ-1a IM representaría una opción válida para el tratamiento de la EMRR.

VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de Interferón beta 1a 30 mcg en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente, que han presentado eventos adversos en el sitio de inyección secundario al uso de Interferón beta 1b SC.
- Así, a la fecha, no se encontró ensayos clínicos en la población de interés, es decir, que evalúen el uso subsecuente de IFNβ-1a IM después del uso de IFNβ-1b SC para el tratamiento de EMRR, en pacientes que presentan eventos adversos en el lugar de inyección.
- Por lo tanto, se incluyó el ECAs fase III pivotal donde se evaluó la eficacia y seguridad del uso de IFNβ -1a IM comparado con placebo, como evidencia indirecta. Los resultados del ECA pivotal mostraron que el tratamiento con IFNβ -1a IM podía retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recurrente en comparación con placebo. Esto significa que ante la ausencia de opciones en el petitorio farmacológico de EsSalud, el IFNβ -1a IM sería una opción válida de tratamiento para dicho tipo de pacientes. Esto se condice con la opinión del experto, quien refiere que además de existir plausibilidad biológica para el uso subsecuente de interferones beta, en la institución se ha utilizado el IFNβ -1a IM en un grupo de pacientes con EMRR presentando una evolución satisfactoria.
- Además, estas conclusiones fueron avaladas por la opinión de experto quien refiere que la institución cuenta con más de 10 años de experiencia con el uso de IFNβ-1a IM, que ha mostrado ser eficaz y seguro en esta población; teniendo en cuenta además que no hay alternativa en el petitorio. Por lo tanto, el IFNβ -1a IM vendría a ser la mejor terapia alternativa disponible en el mercado peruano ante el escenario de haber reacción adversa importante en el lugar de aplicación por el uso de interferón beta 1b subcutáneo, sin pérdida de la respuesta al tratamiento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de IFNβ -1a para el manejo de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente que ha presentado eventos adversos en el sitio de inyección secundario al uso de IFNβ -1b, sin pérdida de respuesta al tratamiento, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES



Luego de utilizado el tratamiento con interferón beta 1a IM 30ug, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.

El informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar:



- Continuidad del tratamiento (meses sin administración y motivo)
- Síntomas neurológicos nuevos
- Persistencia de síntomas anteriores
- Deambulación máxima
- EDSS (semestral)
- Hemograma completo (trimestral en el primer año, semestral a partir del segundo año)
- TGP/TGO (trimestral al primer año, semestral a partir del segundo año)
- Fecha de recaídas** por año
- RMN control (cada 2 a 3 años en ausencia de recaídas o definitivamente durante la ocurrencia de una recaída)
- Evaluación y descripción de las zonas de aplicación
- RAM (llenar hoja amarilla de reporte de reacciones diversas)

**Recaídas: Una recaída se define como la aparición aguda de signos y síntomas neurológicos (reportados por el paciente u objetivamente observados), por lo menos de 24 horas de evolución, en ausencia de fiebre, infección o retiro concomitante de corticoide. De preferencia deberán estar confirmados con hallazgos de resonancia.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

"Avonex, Interferon Beta-1a Label - ucm086064.pdf." 2017. Accessed February 21. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm086064.pdf>.

Balak, Deepak M. W., Gerald J. D. Hengstman, Aysun Çakmak, and H. Bing Thio. 2012. "Cutaneous Adverse Events Associated with Disease-Modifying Treatment in Multiple Sclerosis: A Systematic Review." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (12): 1705–17. doi:10.1177/1352458512438239.

Bermel, R. A., B. Weinstock-Guttman, D. Bourdette, P. Foulds, X. You, and R. A. Rudick. 2010. "Intramuscular Interferon Beta-1a Therapy in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A 15-Year Follow-up Study." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (5): 588–96. doi:10.1177/1352458509360549.

"Betaferon, INN-Recombinant Interferon Beta-1b - WC500053225.pdf." 2017. Accessed April 7. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf.

Brochet, B., G. Lemaire, A. Beddiaf, and et l'Epicure Study Group. 2006. "[Reduction of injection site reactions in multiple sclerosis (MS) patients newly started on interferon beta 1b therapy with two different devices]." *Revue Neurologique* 162 (6–7): 735–40.

Browne, Paul, Dhia Chandraratna, Ceri Angood, Helen Tremlett, Chris Baker, Bruce V. Taylor, and Alan J. Thompson. 2014. "Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A Growing Global Problem with Widespread Inequity." *Neurology* 83 (11): 1022–24. doi:10.1212/WNL.0000000000000768.

Buttmann, Mathias, Matthias Goebeler, Atiye Toksoy, Sybille Schmid, Wolfgang Graf, Friederike Berberich-Siebelt, and Peter Rieckmann. 2005. "Subcutaneous Interferon-Beta Injections in Patients with Multiple Sclerosis Initiate Inflammatory Skin Reactions by Local Chemokine Induction." *Journal of Neuroimmunology* 168 (1–2): 175–82. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.07.011.

Clanet, M., E. W. Radue, L. Kappos, H. P. Hartung, R. Hohlfeld, M. Sandberg-Wollheim, M. F. Kooijmans-Coutinho, E. C. Tsao, A. W. Sandrock, and European IFNbeta-1a (Avonex) Dose-Comparison Study Investigators. 2002. "A Randomized, Double-Blind, Dose-Comparison Study of Weekly Interferon Beta-1a in Relapsing MS." *Neurology* 59 (10): 1507–17.

Clerico, M., F. Faggiano, J. Palace, G. Rice, M. Tintorè, and L. Durelli. 2008. "Recombinant Interferon Beta or Glatiramer Acetate for Delaying Conversion of the First Demyelinating Event to Multiple Sclerosis." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2 (April): CD005278. doi:10.1002/14651858.CD005278.pub3.

CONITEC- Ministerio da Saúde. 2016. "Betainterferonas No Tratamento Da Esclerose Múltipla Remitente - Recorrente (EMRR)."



Correale, Jorge, Patricio Abad, Regina Alvarenga, Soniza Alves-Leon, Elizabeth Armas, Jorge Barahona, Ricardo Buzó, et al. 2014a. "Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Latin America: Practical Recommendations for Treatment Optimization." *Journal of the Neurological Sciences* 339 (1–2): 196–206. doi:10.1016/j.jns.2014.02.017.

Correale, Jorge, Patricio Abad, Regina Alvarenga, Soniza Alves-Leon, Elizabeth Armas, Jorge Barahona, Ricardo Buzó, et al. 2014b. "Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Latin America: Practical Recommendations for Treatment Optimization." *Journal of the Neurological Sciences* 339 (1–2): 196–206. doi:10.1016/j.jns.2014.02.017.

Coyle, Patricia K. 2008. "Switching Algorithms: From One Immunomodulatory Agent to Another." *Journal of Neurology* 255 Suppl 1 (March): 44–50. doi:10.1007/s00415-008-1007-3.

Cristiano, E., Ji Rojas, M. Romano, N. Frider, G. Machnicki, Dh Giunta, D. Calegaro, et al. 2013. "The Epidemiology of Multiple Sclerosis in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19 (7): 844–54. doi:10.1177/1352458512462918.

Durelli, Luca, Elisabetta Verdun, Pierangelo Barbero, Mauro Bergui, Elisabetta Versino, Angelo Ghezzi, Enrico Montanari, Mauro Zaffaroni, and Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. 2002. "Every-Other-Day Interferon Beta-1b versus Once-Weekly Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis: Results of a 2-Year Prospective Randomised Multicentre Study (INCOMIN)." *Lancet (London, England)* 359 (9316): 1453–60.

Einarson, Thomas R., Basil G. Bereza, and Márcio Machado. 2017. "Comparative Effectiveness of Interferons in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Real-World Studies." *Current Medical Research and Opinion* 33 (3): 579–93. doi:10.1080/03007995.2016.1276895.

"Esclerosis Múltiple (Interferones, Acetato de Glatiramer, Natalizumab Y Fingolimod).pdf." 2016. Accessed December 30. [http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Esclerosis%20m%C3%BAltiple%20\(interferones,%20acetato%20de%20glatiramer,%20natalizumab%20y%20fingolimod\).pdf](http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Esclerosis%20m%C3%BAltiple%20(interferones,%20acetato%20de%20glatiramer,%20natalizumab%20y%20fingolimod).pdf).

Etemadifar, M., M. Janghorbani, and V. Shaygannejad. 2006a. "Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *Acta Neurologica Scandinavica* 113 (5): 283–87. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00585.x.

Etemadifar, M., M. Janghorbani, and V. Shaygannejad. 2006b. "Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *Acta Neurologica Scandinavica* 113 (5): 283–87. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00585.x.

Filippini, Graziella, Cinzia Del Giovane, Laura Vacchi, Roberto D'Amico, Carlo Di Pietrantonj, Deirdre Beecher, and Georgia Salanti. 2013. "Immunomodulators and Immunosuppressants for Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis." *The Cochrane*



Database of Systematic Reviews, no. 6 (June): CD008933.
doi:10.1002/14651858.CD008933.pub2.

Galetta, Steven L., Clyde Markowitz, and Andrew G. Lee. 2002. "Immunomodulatory Agents for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: A Systematic Review." *Archives of Internal Medicine* 162 (19): 2161–69.

Girouard, Nathalie, and Guylaine Théorêt. 2008. "Management Strategies for Improving the Tolerability of Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis." *Canadian Journal of Neuroscience Nursing* 30 (4): 18–25.

Goldenberg, Marvin M. 2012. "Multiple Sclerosis Review." *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management* 37 (3): 175–84.

Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. 2012. "Guía de Práctica Clínica Sobre La Atención a Las Personas Con Esclerosis Múltiple." Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. <https://www.cem-cat.org/sites/default/files/guia-practica-clinica.pdf>.

Guidelines, Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice, D. S. Goodin, E. M. Frohman, G. P. Garmany, J. Halper, W. H. Likosky, F. D. Lublin, D. H. Silberberg, W. H. Stuart, and S. van den Noort. 2002. "Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines." *Neurology* 58 (2): 169–78. doi:10.1212/WNL.58.2.169.

Hadjigeorgiou, G. M., C. Doxani, M. Miligkos, P. Ziakas, G. Bakalos, D. Papadimitriou, T. Mprotsis, N. Grigoriadis, and E. Zintzaras. 2013. "A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for Comparing the Effectiveness and Safety Profile of Treatments with Marketing Authorization for Relapsing Multiple Sclerosis." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 38 (6): 433–39. doi:10.1111/jcpt.12090.

"Interferon Beta-1b, Betaseron, Labeling 03142003 - ifnbchi0314031b.pdf." 2017. Accessed March 23. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/ifnbchi0314031b.pdf.

Jacobs, L. D., D. L. Cookfair, R. A. Rudick, R. M. Herndon, J. R. Richert, A. M. Salazar, J. S. Fischer, et al. 1996. "Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)." *Annals of Neurology* 39 (3): 285–94. doi:10.1002/ana.410390304.

Jacobs, L. D., D. L. Cookfair, R. A. Rudick, R. M. Herndon, J. R. Richert, A. M. Salazar, J. S. Fischer, D. E. Goodkin, C. V. Granger, and J. H. Simon. 1995. "A Phase III Trial of Intramuscular Recombinant Interferon Beta as Treatment for Exacerbating-Relapsing Multiple Sclerosis: Design and Conduct of Study and Baseline Characteristics of Patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 1 (2): 118–35. doi:10.1177/135245859500100210.



Jacobs, L., R. Rudick, and J. Simon. 2000. "Extended Observations on MS Patients Treated with IM Interferon-beta1a (Avonex): Implications for Modern MS Trials and Therapeutics." *Journal of Neuroimmunology* 107 (2): 167–73.

Jongen, Peter Joseph, Christian Sindic, Evert Sanders, Stanley Hawkins, Wim Linssen, Erik van Munster, Stephan Frequin, George Borm, and Functional Composite and Quality of Life in Avonex-treated Relapsing Multiple Sclerosis Patients Study Group. 2011. "Adverse Events of Interferon Beta-1a: A Prospective Multi-Centre International ICH-GCP-Based CRO-Supported External Validation Study in Daily Practice." *PloS One* 6 (10): e26568. doi:10.1371/journal.pone.0026568.

Khan, O. A., A. C. Tselis, J. A. Kamholz, J. Y. Garbern, R. A. Lewis, and R. P. Lisak. 2001. "A Prospective, Open-Label Treatment Trial to Compare the Effect of IFN Beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and Glatiramer Acetate (Copaxone) on the Relapse Rate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *European Journal of Neurology* 8 (2): 141–48.

La Mantia, Loredana, Carlo Di Pietrantonj, Marco Rovaris, Giulio Rigon, Serena Frau, Francesco Berardo, Anna Gandini, Anna Longobardi, Bianca Weinstock-Guttman, and Alberto Vaona. 2014. "Interferons-Beta versus Glatiramer Acetate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 7 (July): CD009333. doi:10.1002/14651858.CD009333.pub2.

La Mantia, Loredana, Carlo Di Pietrantonj, Marco Rovaris, Giulio Rigon, Serena Frau, Francesco Berardo, Anna Gandini, Anna Longobardi, Bianca Weinstock-Guttman, and Alberto Vaona. 2016. "Interferons-Beta versus Glatiramer Acetate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11: CD009333. doi:10.1002/14651858.CD009333.pub3.

Lublin, Fred D., Stephen C. Reingold, Jeffrey A. Cohen, Gary R. Cutter, Per Soelberg Sørensen, Alan J. Thompson, Jerry S. Wolinsky, et al. 2014. "Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions." *Neurology* 83 (3): 278–86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.

"Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | CADTH.ca." 2016. Accessed December 22. <https://www.cadth.ca/management-relapsing-remitting-multiple-sclerosis>.

Marziniak, Martin, and Sven Meuth. 2014. "Current Perspectives on Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis." *Advances in Therapy* 31 (9): 915–31. doi:10.1007/s12325-014-0149-1.

Mokhber, Naghmeh, Amir Azarpazhooh, Elias Orouji, Stephen M. Rao, Bitra Khorrarn, Mohammad Ali Sahraian, Mohsen Foroghpoor, et al. 2014. "Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Different Types of Interferon Beta: A Randomized Clinical Trial." *Journal of the Neurological Sciences* 342 (1–2): 16–20. doi:10.1016/j.jns.2014.01.038.

"Multiple Sclerosis in Adults: Management | Guidance and Guidelines | NICE." 2017. Accessed February 27. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186?unlid=3488336822015112985559>.



Nikfar, Shekoufeh, Roja Rahimi, and Mohammad Abdollahi. 2010. "A Meta-Analysis of the Efficacy and Tolerability of Interferon- β in Multiple Sclerosis, Overall and by Drug and Disease Type." *Clinical Therapeutics* 32 (11): 1871–88. doi:10.1016/j.clinthera.2010.10.006.

Oliver, Brant J., Erol Kohli, and Lloyd H. Kasper. 2011. "Interferon Therapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Comparative Trials." *Journal of the Neurological Sciences* 302 (1–2): 96–105. doi:10.1016/j.jns.2010.11.003.

Polman, Chris H., Stephen C. Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A. Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, et al. 2011. "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria." *Annals of Neurology* 69 (2): 292–302. doi:10.1002/ana.22366.

"Relatorio_Betainterferonas_EscleroseMultipla_final.pdf." 2017. Accessed April 7. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Betainterferonas_EscleroseMultipla_final.pdf.

Rudick, R. A., D. E. Goodkin, L. D. Jacobs, D. L. Cookfair, R. M. Herndon, J. R. Richert, A. M. Salazar, et al. 1997. "Impact of Interferon Beta-1a on Neurologic Disability in Relapsing Multiple Sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)." *Neurology* 49 (2): 358–63.

Saida, Takahiko, Jun-Ichi Kira, Yasuhiro Ueno, Naozumi Harada, and Toshiyuki Hirakata. 2016. "Long-Term Efficacy and Safety of Intramuscular Interferon Beta-1a: Randomized Postmarketing Trial of Two Dosing Regimens in Japanese Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 7 (May): 102–8. doi:10.1016/j.msard.2016.02.002.

Simon, J. H., L. D. Jacobs, M. Champion, K. Wende, N. Simonian, D. L. Cookfair, R. A. Rudick, et al. 1998. "Magnetic Resonance Studies of Intramuscular Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group." *Annals of Neurology* 43 (1): 79–87. doi:10.1002/ana.410430114.

Trojano, Maria, Damiano Paolicelli, Carla Tortorella, Piero Iaffaldano, Guglielmo Lucchese, Vita Di Renzo, and Mariangela D'Onghia. 2011. "Natural History of Multiple Sclerosis: Have Available Therapies Impacted Long-Term Prognosis?" *Neurologic Clinics* 29 (2): 309–21. doi:10.1016/j.ncl.2010.12.008.

Vartanian, Timothy. 2003. "An Examination of the Results of the EVIDENCE, INCOMIN, and Phase III Studies of Interferon Beta Products in the Treatment of Multiple Sclerosis." *Clinical Therapeutics* 25 (1): 105–18.

Vizcarra-Escobar, D., L. Cava-Prado, and M. Tipismana-Barbarán. 2005. "[Multiple sclerosis in Peru. A clinical-epidemiological description of a series of patients]." *Revista De Neurologia* 41 (10): 591–95.

Vollmer, T. L., P. S. Sorensen, K. Selmaj, F. Zipp, E. Havrdova, J. A. Cohen, N. Sasson, Y. Gilgun-Sherki, D. L. Arnold, and BRAVO Study Group. 2014. "A Randomized Placebo-Controlled Phase III Trial of Oral Laquinimod for Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology* 261 (4): 773–83. doi:10.1007/s00415-014-7264-4.



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir IFNβ-1a 30 mcg IM semanal, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con Esclerosis múltiple remitente recurrente que presentó EA** en lugar de aplicación secundario al uso de IFNβ- 1b SC, sin pérdida de la respuesta al tratamiento.
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	06 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>El médico tratante debe acreditar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de EM realizado de acuerdo a los <i>Criterios Diagnósticos McDonald 2010</i> al inicio del tratamiento • No tener EM primaria progresiva • No tener EM secundaria progresiva sin presencia de brotes. • Haber recibido IFN beta 1b SC bajo una técnica adecuada de acuerdo al inserto del fabricante, y de preferencia habiendo utilizado el auto inyector para la administración del tratamiento • EDSS inicial (debe ser menor a 7) • Descripción de EA en lugar de aplicación secundario al uso IFNβ- 1b y de las zonas de aplicación • Sin antecedente de falla hepática (perfil hepático dentro de límites normales), de otra enfermedad sistémica importante (por ejemplo: autoinmune) • No leucopenia, trombocitopenia (Hemograma completo) • No hipersensibilidad sistémica a cualquier otro interferón, albúmina humana o alguno de los excipientes del medicamento. • No gestación/lactancia materna • No administrar en pacientes con depresión severa activa o con ideación suicida.





<p>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de diagnóstico de EM: • Duración del tratamiento con IFNβ-1b recibido: • Continuidad del tratamiento con IFNβ-1b (meses sin administración y motivo) • Fecha de inicio de lesiones cutáneas: • Síntomas neurológicos persistentes a la fecha: • Deambulación máxima (en cuadras, metro o pasos, s/ayuda, s/soporte unilateral o bilateral):
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada anualmente y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Continuidad del tratamiento (meses sin administración y motivo) • Síntomas neurológicos nuevos • Persistencia de síntomas anteriores • Deambulación máxima • EDSS (semestral): • Hemograma completo (trimestral en el primer año, semestral a partir del segundo año) • TGP/TGO (trimestral al primer año, semestral a partir del segundo año) • Fecha de recaídas*** por año • RMN control (cada 2 a 3 años en ausencia de recaídas o definitivamente durante la ocurrencia de una recaída) • Evaluación y descripción de las zonas de aplicación • RAM (llenar hoja amarilla de reporte de reacciones diversas)

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neurología de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

**EA: lesiones cutáneas recurrentes, extensas, multifocales o únicas necróticas o con rotura de piel que han sido tratadas reduciendo la dosis del interferón y con una técnica de aplicación adecuada de acuerdo al inserto del fabricante, y uso de autoinyector. Documentar lesiones en punto de inyección con fotos o imágenes. Asimismo, se debe adjuntar un informe elaborado por el paciente que describa el procedimiento que realiza para la aplicación de este medicamento, especificando los tiempos requeridos y las zonas de aplicación.

***Recaídas: Una recaída se define como la aparición aguda de signos y síntomas neurológicos (reportados por el paciente u objetivamente observados), por lo menos de 24 horas de evolución, en ausencia de fiebre, infección o retiro concomitante de corticoide. Que de preferencia estén confirmados con hallazgos de resonancia.