

TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

Interferón β 1a recombinante, interferón β 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod

1. RESUMEN

Título del reporte: Efectividad y seguridad del interferón β 1a, interferón β 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod para la prevención de la progresión de la discapacidad en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva.

Información general de la tecnología: los interferones son familias de glicoproteínas con actividad antiviral, antiproliferativa, e inmunomoduladora. El interferón β 1a es una proteína glicosilada producida mediante tecnología de ADN recombinante empleando ovario de hámster chino genéticamente modificado. La secuencia aminoacídica es idéntica a la del interferón β natural. El interferón β 1b es una proteína no glicosilada producida mediante tecnología de ADN recombinante empleando una cepa de *Escherichia coli*. El acetato de glatiramer es una combinación de cuatro aminoácidos con propiedades inmunomoduladoras. Natalizumab es un anticuerpo monoclonal con propiedades inmunosupresoras. Fingolimod es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, actúa disminuyendo la acción de las células inmunológicas que pueden provocar daños en los nervios.

El interferón β , fingolimod, acetato de glatiramer y natalizumab están indicados en el tratamiento de la esclerosis múltiple para retardar la incapacidad física y disminuir las exacerbaciones clínicas. Estas tecnologías cuentan con registro sanitario para la indicación.

Autores: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud - IETS.

Declaración de conflictos de intereses: se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO: en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple (EM) de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva, ¿cuál es la efectividad y seguridad del interferón β 1a, interferón β 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod comparados con placebo para la prevención de la progresión de la discapacidad?

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva
Intervención	Interferón β 1a, interferón β 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod
Comparación	Placebo
Resultados	Prevención de la progresión de la discapacidad

Conclusiones:

- Efectividad:
 - En términos de efecto protector contra la presencia de recaídas y progresión de la enfermedad, interferón β 1a, a una dosis de 44 mcgs, interferón β 1b, natalizumab y fingolimod, son más efectivos que placebo a los 12 y a los 24 meses.
 - El interferón β 1a, a una dosis de 30 mcgs, en comparación con placebo no mostró diferencias en efectividad.
 - No se encontraron comparaciones directas entre estas tecnologías que permitan determinar superioridad de uno frente a otros.
- Seguridad: natalizumab, fingolimod, acetato de glatiramer e interferón β 1a tiene seguridad similar frente a placebo. No se encontraron datos de seguridad para fingolimod.
- Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada en Colombia: de acuerdo con Kurtzke et al. [1] la prevalencia de la EM es mayor (más de 30 por 100.000) en los países de ascendencia caucásica, es decir a mayor latitud, con una frecuencia menor alrededor de los trópicos (menor 5 por 100.000 habitantes). En Colombia el estudio de [2] et al. la prevalencia en 4 regiones de Colombia, a saber Risaralda, Santander, Caldas y Antioquia no supera los 5 por 100.000 habitantes, siendo mayor para la región de Risaralda con 4.98 por 100.000 habitantes. En Bogotá, Toro et al. [3] se respeta ese mismo umbral con una prevalencia de 4.41 por 100.000 habitantes. En cuanto a la distribución por género, el doble de mujeres está afectado con una mayor frecuencia en adultos de 20 a 45 años de edad [4], aunque ocasionalmente se puede presentar fuera de este rango.

Definición y gravedad de la enfermedad: la EM es una enfermedad del sistema nervioso central en la cual mecanismos autoinmunes ejercen daño sobre la mielina que recubre a los axones de las neuronas. Como enfermedad autoinmune, tiene un curso crónico y ominoso en caso de que no se provea tratamiento a tiempo [5]. Los efectos más comúnmente reportados en los pacientes son: debilidad, fatiga, ataxia, problemas vesicales problemas intestinales alteraciones sensitivas y alteraciones visuales [6]. Sin tratamiento. Aproximadamente 50% de los pacientes necesitarán ayuda para la deambulación después de 15 años del inicio de la enfermedad, mientras que 10% de estos estarán libres de discapacidad mayor a los 25 años de enfermedad. Un estudio poblacional demuestra que hay una probabilidad del 90% de permanecer estable en aquellos pacientes que permanecen con un puntaje de 2 en la EDSS (escala para discapacidad en esclerosis múltiple [7]).

Carga de la enfermedad: la demencia y otros trastornos degenerativos y hereditarios del SNC ocupan la posición 21 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida total de 8,220 Años de Vida Ajustados por discapacidad -AVISA- por cada 1.000 mujeres de 45 a 59 años; 2,984 en mujeres de 60 a 69 años; así como en los hombres de 45 a 59 años presenta 7,861 AVISA por cada 1.000 hombres.

Resumen de la evidencia

En Colombia se han aprobado cinco medicamentos para el uso en EM: interferón 1a y 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod. Todos ellos han demostrado que reducen el número de recaídas y el número de lesiones nuevas en la resonancia magnética cerebral [4]. La importancia del tratamiento a largo plazo de la esclerosis múltiple con medicamentos modificadores del curso de la enfermedad (interferones y acetato de glatiramer) ha sido previamente demostrada [5]. Esta importancia se debe a que varios ensayos clínicos han presentado, en

análisis exploratorios, que la terapia con estos fármacos a largo plazo retrasan el tiempo de aparición de una progresión significativa de la enfermedad [5]. El uso a largo plazo de natalizumab y fingolimod no ha sido evaluado ya que son medicamentos recientes. En general, los expertos recomiendan el uso de interferones y de acetato de glatiramer como agentes de primera línea y natalizumab y fingolimod como de segunda [4, 8].

Efectividad: el interferón β 1a, a una dosis de 30 mcgs, no tuvo diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, mientras que el interferón β 1a, a una dosis de 44 mcgs, disminuye los pacientes con recaídas a los 12 meses (OR 0.59 IC 95% 0.43-0.81), a los 24 meses (OR 0.45 IC 95% 0.28-0.71) y con progresión de la enfermedad a 24 meses (OR 0.65 IC 95% 0.45-0.93). El interferón β 1b disminuye los pacientes con recaídas a los 24 meses (OR 0.55 IC 95% 0.31-0.99). El acetato de glatiramer reduce el número de pacientes con recaídas a los doce meses con un OR de 0.59 95% IC (0.37-0.93). A los 12 y a los 24 meses, el natalizumab disminuye de manera importante los pacientes con recaídas a los con un OR de 0.38 95% IC (0.28-0.51) y 0.32 95% IC (0.24-0.43). Asimismo, disminuye los pacientes que tienen progresión de la enfermedad a los 24 meses, OR 0.56 95% IC (0.42-0.74). Fingolimod aumenta los pacientes que están libres de recaídas con un OR de 2.85 95% IC (2.15-3.78) y aumenta también los pacientes sin progresión de la enfermedad OR 1.49 95% IC (1.06-2.08). La calidad de la evidencia fue alta para tres de los cuatro estudios incluidos, y baja, para el estudio faltante.

Seguridad: en general, los interferones, acetato de glatiramer y natalizumab tienen un perfil de seguridad parecido al placebo ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes bajo tratamiento con estos medicamentos tuvieron más riesgo de discontinuar el tratamiento. Los pacientes con natalizumab tienen más riesgo de reacciones de hipersensibilidad RR 25.42 IC 95 (1.55-416) y de reacciones de infusión RR 1.34 IC 95% (1.01-7.12), que son infrecuentes.

Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en el informe técnico final.