



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – VERSIÓN CORTA N.º 002-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE INTERFERON BETA 1B EN PACIENTES DE 12 a 18 AÑOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE

Documento elaborado según Manual de Evaluación de Tecnologías Sanitarias -
Versión Corta, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 112-2022/MINSA.

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Diciembre 2024
Lima-Perú*



Dra. Joshi Rosa Magali Acosta Barriga
Directora
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

Dra. Maribel Marilú Castro Reyes
Gerente
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Verónica Victoria Peralta Aguilar
Subgerente
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Andrea Mercedes Rivera Santillán
Directora
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Lucy Jesus Gendrau Castillo
Directora
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Evaluadores

Jhonatan Ricardo Mejía Santivañez¹

Katia Alejandra Caro Ferreyra¹

Revisores

Andrea Mercedes Rivera Santillán²

¹ Profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

² Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud-EsSalud, Perú

Cita recomendada

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud-EsSalud (Perú). Eficacia y seguridad de interferón beta 1B en pacientes de 12 a 18 años con esclerosis múltiple recurrente remitente. Elaborado por el IETSI, diciembre de 2024. Serie de Evaluación de Tecnología Sanitaria - versión corta N° 002-DETS-IETSI-2024

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE.....	¡Error! Marcador no definido.
RESUMEN EJECUTIVO.....	8
I. INTRODUCCIÓN	12
II. OBJETIVO	15
III. METODOLOGÍA	15
IV. RESULTADOS.....	18
V. DISCUSIÓN	24
VI. CONCLUSIONES	27
VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES	28
VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERESES	28
IX. FINANCIAMIENTO	28
X. REFERENCIAS	28
XI. ANEXOS.....	32

MENSAJES CLAVE

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso central, caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal. Su curso clínico es variable, pudiendo manifestarse desde una forma leve hasta discapacitante.
- La EM se puede clasificar, según su fenotipo central, en EM remitente recurrente (EMRR). Esta se caracteriza por alternar episodios de recaídas con periodos de inactividad, durante los cuales las manifestaciones clínicas pueden remitir de manera parcial o completa.
- El inicio de la EM antes de los 18 años representa aproximadamente entre el 3 % a 10 % de todos los casos de EM, siendo mayormente EMRR. Aunque las manifestaciones clínicas de la EM pediátrica no difieren significativamente de las observadas en adultos, el elevado número de recaídas en los primeros años de la enfermedad y la alta prevalencia de EMRR en pacientes pediátricos sugieren un proceso inflamatorio más acentuado en menores de 18 años con EM.
- El IFN- β -1b fue la primera terapia modificadora de la enfermedad aprobada mediante una regulación acelerada por la FDA en 1993. En Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) ha autorizado la comercialización de IFN- β -1b, bajo su nombre comercial Betaferon® 0.25 mg/ml (250 μ g) recombinante.
- El IFN- β -1b es administrado por vía subcutánea. Se une a receptores específicos en la superficie de las células del sistema inmunitario modulando la respuesta proinflamatoria Th1/Th17 hacia una respuesta antiinflamatoria Th2, y reduciendo el número de células inflamatorias que cruzan la barrera hematoencefálica.
- Interferón beta 1b (IFN- β -1b) no se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Sector Salud (PNUME), pero sí se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud indicado como terapia de primera línea en el manejo de la EMRR en adultos. Se ha postulado que este medicamento, al igual que en adultos, puede tener un efecto positivo en pacientes con EM menores de 18 años.
- El objetivo del presente documento técnico fue evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de la terapia IFN- β -1b en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes de 12 a 18 años con EMRR.
- La búsqueda de la literatura permitió identificar una GPC, dos ETS, y un ECA para responder la PICO de la presente evaluación.
- El ECA incluido fue un ensayo de fase III realizado en Japón, doble ciego, con un grupo control activo (IFN- β -1b 50 μ g) para evaluar la eficacia y seguridad de IFN- β -1b 250 μ g en pacientes con EMRR mayores de 16 años. Los resultados mostraron una tasa anual de recaídas (ARR) menor en el grupo de IFN- β -1b 250 μ g comparado

con el grupo control durante el seguimiento. También se observó un mayor porcentaje de cambio en el área de la lesión según la resonancia magnética, aunque no hubo diferencias en la extensión de las lesiones en mm². Para otros desenlaces como la proporción de pacientes libres de recaídas, el tiempo hasta la primera recaída, y los cambios en las puntuaciones EDSS y NRS, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Además, la ocurrencia de eventos adversos graves, como necrosis o ulceración en el sitio de inyección fue similar entre ambos grupos, y los eventos adversos más comunes fueron los síntomas similares al resfrío y las reacciones en el sitio de inyección, sin diferencias estadísticas entre los grupos.

- El ECA fue considerado como evidencia indirecta dado que incluyó participantes de 16 a 59 años y no realizó un subanálisis específico para menores de 18 años, por lo que no se conoce el efecto real de IFN-β-1b 250 µg en este grupo etario. Además, el uso de un grupo control con una dosis menor de IFN-β-1b (50 µg) debido a lineamientos éticos que no permitieron compararlo con el placebo. Esto limita la capacidad de comparar el IFN-β-1b 250 µg directamente con el mejor tratamiento de soporte.
- El ECA tuvo un alto riesgo de sesgo. Más del 20 % de los participantes no fueron evaluados en la medición final, lo que podría haber sesgado los resultados, especialmente para el desenlace de cambio del área de la lesión, con un sesgo de desgaste. Además, el estudio no cuenta con un protocolo o registro, lo que impidió verificar si los autores incurrieron en desvíos o en un reporte selectivo de resultados. El cálculo de la ARR difiere del estudio pivotal, utilizando una fórmula que podría haber subestimado los resultados. Dado que no se cuenta con el protocolo del estudio no se puede evaluar si el cálculo de la ARR fue planificado de esa manera. También un posible sesgo de patrocinio, ya que el estudio fue financiado por la industria farmacéutica.
- La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces debido a evidencia indirecta y al alto riesgo de sesgo del ECA. Se puede concluir que al brindar IFN-β-1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que reduzcamos la tasa anualizada de recaídas, aunque la evidencia es incierta. No obstante, al brindar IFN-β-1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos el número de eventos adversos serios en el sitio de inyección ni el cambio en el área de la lesión medida en mm², aunque la evidencia también es incierta. De forma similar, otros desenlaces como el porcentaje de pacientes libres de una recaída y la discapacidad evaluada con la escala EDSS tampoco evidenciarían diferencias entre los grupos, teniendo en cuenta que la evidencia es incierta. No se encontraron estudios que hayan evaluado la calidad de vida.
- La GPC incluida hizo una recomendación débil del uso de IFN-β-1b en pacientes menores de 18 años con EM. Su recomendación se basó en evidencia de muy baja calidad que evaluó diferentes tipos de interferón y acetato de glatirámico, mas no específicamente al IFN-β-1b.
- Dos informes de ETS (procedentes del Reino Unido y Escocia) recomiendan el uso de IFN-β-1b para pacientes con EMRR. No obstante, su recomendación no precisa

grupos etarios, aunque en el Reino Unido se sugiere que la decisión del tratamiento de menores de edad debería llevarse a cabo tras una toma de decisiones compartidas. Ambas instituciones coincidieron en recomendar el uso de solo una presentación comercial de IFN- β -1b al considerarla costo-efectiva. Sin embargo, esta presentación comercial no se encuentra disponible en el Perú.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria – versión corta (ETS-C) se realiza a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente”.

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal. El curso clínico de la EM es variable y va desde un cuadro leve hasta una enfermedad discapacitante de evolución rápida. La EM se diagnostica cuando existe evidencia de que dos o más regiones diferentes de la sustancia blanca central se han visto afectadas en diferentes momentos, y el diagnóstico se realiza mediante un conjunto de criterios clínicos e imágenes, conocidos como criterios de Mc Donalds.

La EM puede clasificarse, según el fenotipo central, en enfermedad remitente recurrente (EMRR), caracterizada por la aparición recurrente de lesiones inflamatorias en el cerebro y en la médula espinal, que causan placas de desmielinización, y finalmente, pérdida potencial axonal. Esta enfermedad evoluciona alternando periodos de recaídas con periodos de inactividad, durante los cuales las manifestaciones clínicas pueden retrogradar en forma parcial o completa. Se estima que entre el 85 % al 90 % de los pacientes con EM tienen un curso remitente recurrente.

El inicio de la EM antes de los 18 años de edad representa aproximadamente el 3 % a 10 % de todos los individuos con EM, siendo en su mayoría casos de EMRR. Las características clínicas de la EM pediátrica han sido delineadas en varios estudios retrospectivos y reportes de casos, y en general, no difieren de la forma en adultos, pero el alto número de recaídas en los primeros años de la enfermedad y la alta frecuencia de pacientes pediátricos con un curso de EMRR, sugieren que el proceso inflamatorio es más pronunciado en menores de 18 años con EM en comparación con adultos. Asimismo, esto también es sugerido por la frecuente pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, por el aspecto de las lesiones en la resonancia magnética, y por el alcance de hitos de discapacidad a edades más tempranas.

A la fecha no se tiene disponible un tratamiento curativo para la EM, sin embargo, la estrategia terapéutica se enfoca en reducir el riesgo de recaídas, y potencialmente, la progresión de la enfermedad. El interferón beta 1b (IFN- β -1b) no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Sector Salud (PNUME), pero sí se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud como terapia de primera línea para el manejo de la EMRR en adultos. Al igual que en la EMRR de adultos se postula que el IFN- β -1b puede tener un efecto positivo en menores de 18 años con EMRR, limitando el daño causado por la enfermedad. En ese sentido, en la presente ETS-C se evaluó la eficacia y seguridad del uso de IFN- β -1b en pacientes de 12 a 18 años con EMRR.

b. Tecnología sanitaria

Los interferones son proteínas naturales de la familia de las citocinas, segregadas por macrófagos, linfocitos, fibroblastos o células endoteliales. Se han identificado tres clases principales de interferones: interferón alfa, interferón beta e interferón gamma. Los interferones beta (IFN- β) son utilizados para el tratamiento de la EM y sus mecanismos de acción en la EM son complejos y aún no están totalmente aclarados. Después de su administración subcutánea, el IFN- β -1b se absorbe de manera lenta e irregular, y una vez que se une a receptores específicos en la superficie de las células del sistema inmunitario, aumenta la expresión de citocinas antiinflamatorias y disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que ayuda a estabilizar la inflamación desregulada en el sistema nervioso central. Además, el IFN- β reduce la activación de las células T, así como la adhesión y penetración en el SNC a través de la barrera hematoencefálica. El efecto general del IFN- β en el cerebro es un cambio en el equilibrio desde una respuesta proinflamatoria Th1/Th17 hacia una respuesta antiinflamatoria Th2, así como una reducción en el número de células inflamatorias capaces de cruzar la barrera hematoencefálica.

En el año 1993, el IFN- β -1b fue la primera terapia modificadora de la enfermedad aprobada mediante una regulación de aprobación acelerada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). El IFN- β -1b se presenta bajo los nombres comerciales de Extavia®, Betaferon® o Betaseron®. De ellos, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) en el Perú ha aprobado la comercialización del producto Betaferon® 0.25 mg/ml (250 μ g) recombinante. Este medicamento está indicado, de acuerdo a la ficha técnica del medicamento, para el tratamiento de pacientes con EMRR y dos o más recaídas en los dos últimos años. La ficha técnica de la DIGEMID indica que los limitados datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en los adolescentes de 12 a 16 años tratados con 8.0 millones de UI del medicamento por vía subcutánea en días alternos es similar al observado en los adultos. Esta ficha además aclara que el producto no deberá emplearse en niños menores de 12 años.

OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de la terapia IFN- β -1b en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes de 12 a 18 años con EMRR.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en PubMed, The Cochrane Library, EMBASE y LILACS, utilizando las estrategias descritas en el Anexo A. La búsqueda se complementó mediante Google Scholar y la exploración de evidencia en páginas web de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la evidencia de guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase 3. En ausencia de evidencia directa, se tomaron en cuenta los estudios que hayan incluido adultos y alguna proporción de pacientes menores de 18 años, y estudios observacionales comparativos. La calidad de la evidencia identificada se valoró usando las herramientas AGREE II para GPC, y Cochrane Risk of Bias (RoB) para ECA.

Los procesos de la búsqueda, selección y extracción de datos fueron realizados en pares, por el equipo técnico metodológico de la Dirección de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, a fin de responder la pregunta PICO que motivó esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron: un ECA, dos GPC, y dos ETS que respondieron a la pregunta PICO de interés. Al no haberse identificado estudios comparativos realizados en participantes de 12 a 18 años con EMRR, se consideró incluir al ECA mencionado como evidencia indirecta dado que estudió participantes de 16 a 59 años y consideró un grupo control activo debido a lineamientos éticos que no permitieron compararlo con el placebo.

Ensayos clínicos aleatorizados

Se incluyó un ECA de fase III realizado en Japón, doble ciego, con un grupo control activo (IFN- β -1b 50 μ g) para evaluar la eficacia y seguridad de IFN- β -1b 250 μ g en pacientes con EMRR mayores de 16 años. Los resultados mostraron una tasa anual de recaídas (ARR) menor en el grupo de IFN- β -1b 250 μ g comparado con el grupo control activo durante el seguimiento. Además, hubo un mayor porcentaje de cambio en el área de la lesión según la resonancia magnética, aunque no hubo diferencias en la extensión de las lesiones en mm². En cuanto a otros desenlaces como la proporción de pacientes libres de recaídas, el tiempo hasta la primera recaída, y los cambios en las puntuaciones de las escalas EDSS y NRS, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. La ocurrencia de eventos adversos graves, como necrosis o ulceración en el sitio de inyección fue similar entre ambos grupos, y los eventos adversos más comunes fueron los síntomas similares al resfrío y las reacciones en el sitio de inyección, sin diferencias estadísticas entre los grupos.

El ECA fue considerado como evidencia indirecta dado que incluyó participantes de 16 a 59 años y no realizó un subanálisis específico para menores de 18 años. Además, el uso de un grupo control con una dosis menor de IFN- β -1b (50 μ g) debido a lineamientos éticos que no permitieron compararlo con el placebo limita la capacidad de comparar el IFN- β -1b 250 μ g directamente con el mejor tratamiento de soporte. El ECA tuvo un alto riesgo de sesgo. Esto fue debido al sesgo de desgaste ya que más del 20 % de los participantes no fueron evaluados en la medición final, especialmente para el desenlace de cambio del área de la lesión. Además, el estudio no cuenta con un protocolo o registro disponible, lo que impidió evaluar si los autores incurrieron en un reporte selectivo de resultados o desvío del protocolo no declarados. El cálculo de la ARR difiere del estudio pivotal, para el que los autores utilizaron una fórmula que podría haber subestimado los resultados. Dado que no se cuenta con el protocolo del estudio no se puede evaluar si este cálculo fue planificado de esa manera. Además, el sesgo de patrocinio, ya que el estudio fue financiado por la industria farmacéutica.

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces debido a evidencia indirecta y al alto riesgo de sesgo del ECA. Se puede concluir que al brindar IFN- β -1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que reduzcamos la tasa anualizada de recaídas, aunque la evidencia es incierta. No obstante, al brindar IFN- β -1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos el número de eventos

adversos serios en el sitio de inyección ni el cambio en el área de la lesión medida en mm², aunque la evidencia también es incierta. De forma similar, otros desenlaces como el porcentaje de pacientes libres de una recaída y la discapacidad evaluada con la escala EDSS tampoco evidenciarían diferencias entre los grupos, teniendo en cuenta que la evidencia es incierta. No se encontraron estudios que hayan evaluado la calidad de vida.

Recomendaciones en GPC

La GPC incluida hizo una recomendación débil del uso de IFN-β-1b en pacientes menores de 18 años con EM. Su recomendación se basó en evidencia de muy baja calidad que evaluó diferentes tipos de interferón y acetato de glatirámico, mas no específicamente al IFN-β-1b.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Dos informes de ETS (del Reino Unido y Escocia) recomiendan el uso de IFN-β-1b para pacientes con EMRR. Sin embargo, su recomendación no precisa grupos etarios. Por su parte, en el Reino Unido se sugiere que la decisión del tratamiento de menores de edad debería llevarse a cabo tras una toma de decisiones compartidas. Además, las dos instituciones coincidieron en recomendar el uso de solo una presentación comercial de IFN-β-1b al considerarla costo-efectiva. Sin embargo, esta presentación comercial no se encuentra disponible en el Perú.

CONCLUSIONES

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces, principalmente debido a evidencia indirecta y al alto riesgo de sesgo del ECA incluido. El ECA fue considerado evidencia indirecta por haber evaluado a una población más extensa que la de interés, así como haber usado un grupo control activo debido a lineamientos éticos que no permitieron compararlo con el placebo. Además, sus resultados se encuentran sujetos al sesgo de desgaste, ausencia de un protocolo o registro disponible que permita evaluar desvíos del protocolo o reporte selectivo de resultados, y sesgo de patrocinio debido al financiamiento recibido por la industria farmacéutica. De esta manera, estos resultados serían insuficientes para formular conclusiones sólidas de eficacia y seguridad para el uso de IFN-β-1b en la población objetivo de esta ETS-C. Aunque la GPC y las ETS recomiendan el uso de IFN-β-1b, estas se basaron en evidencia indirecta proveniente de estudios realizados en adultos y estudios de muy baja calidad. Las recomendaciones de las ETS no precisan grupos etarios. Además, la presentación comercial de IFN-β-1b que resultó costo-efectiva en sus contextos y fue recomendada en ellas no se encuentra disponible en el Perú.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente; Interferón Beta-1b; Adolescente; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Perú.

I. INTRODUCCIÓN

El IETSI, en el marco de las funciones establecidas en la Resolución Ministerial N° 190-2020/MINSA que resuelve la conformación de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA), de la cual el IETSI forma parte, expone la evaluación de tecnología sanitaria versión corta (ETS-C) de la eficacia y seguridad de interferón beta 1b en pacientes entre 12 a 18 años con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). Esta evaluación, se realizó a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (EsSalud) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades raras y huérfanas (ERH) de alto costo, propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente con diagnóstico Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente”.

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis (placas o cicatrización) y pérdida neuronal (1). La EM es una de las enfermedades discapacitantes no traumáticas más comunes que afecta a adultos jóvenes, y si bien no es una enfermedad letal, el impacto social que genera la discapacidad causada por la EM es considerable (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en promedio 30 de cada 100 000 habitantes tienen EM (2). En el Perú, un estudio del 2009, realizado en cuatro establecimientos de salud en Lima estimó una prevalencia de 7.69 pacientes por cada 100 000 habitantes (3), mientras que otro estudio, realizado en 2016, estimó una prevalencia de 9.12 casos por cada 100 000 habitantes (4).

El curso clínico de la EM es extremadamente variable, y va desde un cuadro leve hasta una enfermedad discapacitante de evolución rápida. El inicio de la EM puede ser abrupto o insidioso con síntomas muy variados que dependen de la ubicación y gravedad de las lesiones dentro del SNC (1). Los síntomas iniciales suelen ser alteraciones sensoriales, debilidad, pérdida visual, marcha anormal, destreza disminuida, diplopía, ataxia, vértigo o alteraciones del esfínter. Los síntomas motores son la segunda manifestación inicial más común de la EM, e incluyen: debilidad de las extremidades, pérdida de destreza y alteración de la marcha. La tercera manifestación más común de la EM es la neuritis óptica, que se caracteriza por la pérdida de la visión que afecta generalmente a un ojo (1).

La EM se diagnostica cuando existe evidencia de que dos o más regiones diferentes de la sustancia blanca central (diseminación en el espacio) se han visto afectadas en diferentes momentos (diseminación en el tiempo) (5). El diagnóstico se realiza mediante un conjunto de criterios clínicos e imágenes, conocidos como criterios de Mc Donalds¹. Estos criterios tienen valores predictivos negativos y positivos similares al ser aplicado tanto a adultos como a jóvenes (6). El instrumento de medición de deterioro neurológico y discapacidad (progresión de la enfermedad) más utilizado en la EM es la Escala del

¹ Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM por la manifestación clínica pero no se cumplen los criterios de McDonald 2017, el diagnóstico es de posible EM. Si se produce otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no será de EM.

Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS², por sus siglas en inglés, *Expanded Disability Status Scale*) (7). Este instrumento de escala ordinal³, cuantifica los componentes del examen neurológico como puntajes de escala funcional y también el grado de discapacidad ambulatoria, así como las limitaciones en el autocuidado (1). La progresión de la enfermedad en ensayos clínicos se define como un aumento, a las 12 o 24 semanas, de 1 punto en la EDSS, o un aumento de 0.5 puntos desde una puntuación de 6 (8). La diferencia mínima clínicamente importante, cuando la puntuación basal en la EDSS es de 0 a 5.5, es de 1 punto, mientras que si la puntuación basal está entre 5.5 y 8.5, la diferencia mínima clínicamente importante es de 0.5 puntos (9,10).

La EM puede clasificarse, según el fenotipo central, en enfermedad remitente recurrente (EMRR). La EMRR se caracteriza por la aparición recurrente de lesiones inflamatorias en el cerebro y en la médula espinal, que causan placas de desmielinización, y finalmente, pérdida potencial axonal. Esta enfermedad evoluciona alternando ataques (i.e. periodos de recaídas o exacerbaciones) con periodos de inactividad, durante los cuales las manifestaciones clínicas pueden retrogradar (i.e. periodos de remisión o recuperación) en forma parcial o completa. Se estima que entre el 85 % al 90 % de los pacientes con EM tienen un curso remitente recurrente (11).

El inicio de la EM generalmente ocurre alrededor de los 30 años. Sin embargo, actualmente también se reconoce el inicio antes de los 18 años, representando el 3-10 % de todos los individuos con EM y siendo en su mayoría casos de EMRR (12). Las características clínicas de la EM pediátrica han sido delineadas en varios estudios retrospectivos y reportes de casos, y en general, no difieren de la forma en adultos, pero el alto número de recaídas en los primeros años de la enfermedad (13) y la alta frecuencia de pacientes pediátricos con un curso de EMRR sugieren que el proceso inflamatorio es más pronunciado en niños con EM en comparación con adultos (12–15). Asimismo, este patrón también se sugiere por la frecuente pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (16), por el aspecto de las lesiones en la resonancia magnética (RMN) (17,18) y por el alcance de hitos de discapacidad a edades más tempranas que los pacientes con un inicio de EM en la edad adulta (19).

A la fecha no se tiene disponible un tratamiento curativo para la EM, sin embargo, la estrategia terapéutica se enfoca en reducir el riesgo de recaídas, y potencialmente, la progresión de la enfermedad. Existen dos tipos de tratamiento para la EM, el sintomático y la terapia modificadora de la enfermedad (TME). Las TME de primera línea más utilizadas son: IFN- β -1a o 1b, el acetato de glatirámico (GA), teriflunomida y dimetil fumarato (20). El interferón beta 1b (IFN- β -1b) se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud como terapia de primera línea para el manejo de EMRR en adultos. No obstante, no se encuentra disponible para su uso en pacientes menores de 18 años.

² El EDSS es una escala utilizada para evaluar la discapacidad en pacientes con EM. Esta escala evalúa la discapacidad en ocho sistemas funcionales del cuerpo (visual, cerebral, motor, sensorial, cerebelosa, vesical o intestinal, cognitiva, estado de marcha). Se basa en la evaluación clínica y en la información proporcionada por el paciente. Se asigna una puntuación en una escala del 0 al 10, donde 0 indica ausencia de discapacidad y 10 indica la muerte por EM.

³ EDSS: presenta un puntaje de 0 a 10, incrementándose cada 0.5. Donde 0 es un examen neurológico normal y 10 es la muerte por EM.

Se postula el uso de INF- β -1b en pacientes con EMRR de 12 a 18 años dado que el medicamento ha evidenciado efectos positivos en adultos con la condición de interés, limitando el daño causado por la enfermedad. En ese sentido, en la presente ETS-C se evaluó la evidencia respecto a la eficacia y seguridad del uso de este fármaco en pacientes de 12 a 18 años con EMRR.

b. Tecnología sanitaria

Los interferones son proteínas naturales de la familia de las citocinas, segregadas por macrófagos, linfocitos, fibroblastos o células endoteliales (21). Se han identificado tres clases principales de Interferones: Interferón alfa, Interferón beta e Interferón gamma, los cuales tienen actividades biológicas diferentes, aunque solapadas parcialmente. De ellos, los interferones beta (IFN- β) son utilizados para el tratamiento de la EM (21). Actualmente, cinco interferones se comercializan para el tratamiento de EM: IFN- β -1b subcutáneo (Betaseron® y Extavia®), IFN- β -1a subcutáneo (Rebif®), IFN- β -1a intramuscular (Avonex®), y peginterferon beta-1a subcutáneo (Plegridy®).

Los mecanismos mediante los cuales el IFN- β -1b ejerce sus acciones en la EM son complejos y aún no están totalmente aclarados. Después de la administración subcutánea, el IFN- β -1b se absorbe de manera lenta e irregular (i.e. los niveles máximos en suero se miden de 1 a 8 horas después de la inyección) (22). Una vez que el IFN- β -1b se une a receptores específicos en la superficie de las células del sistema inmunitario, ocurren varios eventos, incluyendo un aumento en la expresión de citocinas antiinflamatorias, como por ejemplo las interleucinas (i.e. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IL-27) y una disminución en la expresión de citocinas proinflamatorias (i.e. IL-17, IFN γ y el factor de necrosis tumoral alfa), lo que ayuda a estabilizar la inflamación desregulada en el sistema nervioso central (SNC) (23,24).

Además, el IFN- β actúa sobre las células T al reducir su activación, así como la adhesión y penetración en el SNC a través de la barrera hematoencefálica (25). En las células B y otras células presentadoras de antígenos⁴, el IFN- β interrumpe la presentación de antígenos (23). El efecto general del IFN- β en el cerebro es un cambio en el equilibrio desde una respuesta proinflamatoria Th1/Th17 hacia una respuesta antiinflamatoria Th2⁵, así como una reducción en el número de células inflamatorias capaces de cruzar la barrera hematoencefálica (23,24).

En el año 1993, el IFN- β -1b fue la primera TME aprobada para su comercialización mediante una regulación de aprobación acelerada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*). Este producto está indicado para su uso en pacientes ambulatorios con EMRR, a fin de reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas (26). El IFN- β -1b se presenta bajo los nombres comerciales de Extavia® y Betaferon® o Betaseron®. De ellos la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú ha aprobado la comercialización del producto farmacéutico IFN- β -1b (Betaferon®)

⁴ Grupo heterogéneo de células inmunocompetentes que intervienen en la respuesta inmunitaria celular mediante el procesamiento y la presentación de antígenos a las células T. Las células presentadoras de antígeno clásicas son los macrófagos, las células dendríticas, las células de Langerhans y los Linfocitos B.

⁵ Las células Th1, Th2 y Th17, son células colaboradoras que coordinan respuestas inmunitaria y una vez controlada la infección, desmontan la respuesta.

0.25 mg/ml (o 250 µg/ml) recombinante, producto que a la fecha presenta un registro sanitario vigente en proceso de reinscripción (BE00920) y dos vencidos (BE00625 y E9698). Según su ficha técnica de DIGEMID, el medicamento está indicado para el tratamiento de pacientes con EMRR y dos o más recaídas en los dos últimos años; pacientes que presentan un único episodio desmielinizante con un proceso inflamatorio activo, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida; y pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa demostrada por la aparición de recaídas (27). La ficha técnica del medicamento ha presentado actualizaciones del inserto en los apartados de: advertencias y precauciones, y efectos adversos, según lo señalado técnicamente en la R.D. N° 2463-2018-DIGEMID/DPF/MINSA.

El IFN-β-1b se usa en adultos por vía subcutánea en dosis de 0.25 mg/mL (250 µg/ml o 8.0 millones UI), correspondiente a 1 ml de solución reconstituida, inyectada por vía subcutánea en días alternos. En general, se recomienda comenzar con 62.5 microgramos (0.25 ml) por vía subcutánea en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 0.25 mg/ml en días alternos.

La ficha técnica autorizada por la DIGEMID indica que, si bien no se han realizado ensayos clínicos, ni estudios farmacéuticos formales en niños o adolescentes, los limitados datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en los adolescentes de 12 a 16 años tratados con 8.0 millones de UI por vía subcutánea en días alternos es similar al observado en los adultos. Esta ficha además aclara que el producto no deberá emplearse en niños menores de 12 años.

El IFN-β-1b no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), pero sí se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de EMRR y tratamiento de EM progresiva recurrente, aclarando las siguientes restricciones: uso exclusivo en la especialidad en la que debería de ser indicada (neurología de adultos), uso que requiere autorización previa de la Unidad de Farmacología Clínica, Comités Farmacológicos o Comités de Infecciones, y uso de guías clínicas de tratamiento.

II. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de la terapia IFN-β-1b en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes de 12 a 18 años con EMRR.

III. METODOLOGÍA

a. Formulación de la pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia IFN-β-1b en pacientes de 12 a 18 años con EMRR?

Pregunta PICO

P	Pacientes de 12 a 18 años con EMRR ^(a)
I	Interferón beta 1b ^(b)
C	Mejor terapia de soporte ^(c)
O	Recurrencia de episodios (tasa de recaídas) ^(d) Disminución de la carga y actividad de la enfermedad en imágenes por resonancia magnética ^(e) . Calidad de vida Eventos adversos

Notas:

- (a) EMRR: Pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente. Son aquellos pacientes que tienen recaídas (brotes) intercaladas con periodos de remisión; los brotes pueden resolverse con o sin secuelas.
- (b) De acuerdo con la ficha técnica del DIGEMID, se debe comenzar con 62.5 microgramos (0.25 ml) por vía subcutánea en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 0.25 miligramos/ml en días alternos. El periodo de escalado de dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas.
- (c) No hay comparador disponible aprobado.
- (d) ARR: Annualized Relapse Rates o Tasa anualizada de recaídas o brotes.
- (e) Resultados obtenidos a través de la resonancia magnética (RMN).

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de la terapia IFN-β-1b en pacientes de 12 a 18 años con diagnóstico de EMRR, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud). Además, se realizó una búsqueda en Google Scholar, y una búsqueda manual en las páginas web de instituciones, sociedades, asociaciones o grupos dedicados a la investigación, educación o toma de decisiones en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), Haute Autorité de Santé (HAS), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Comissão nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológico en Salud (CENETEC), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), OMS y Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados en artículos científicos a la fecha de búsqueda, en la página web (www.clinicaltrials.gov) y en la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) que contengan información acerca de la tecnología evaluada.

Para responder a la pregunta PICO planteada en el presente documento, se utilizaron términos relacionados a la patología de interés y la intervención de interés. Se emplearon términos controlados y términos generales con operadores booleanos según las bases de datos elegidas para la búsqueda. La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorios (ECA) y ensayos clínicos que abordaran la pregunta PICO del presente documento mediante la inclusión de filtros previamente diseñados. De no encontrarse evidencia que responda directamente a la PICO, se tomaron en cuenta los estudios que hayan incluido adultos y alguna proporción de pacientes menores de 18 años, así como estudios observacionales comparativos. El periodo de búsqueda se realizó hasta el 22 de diciembre de 2023, sin restricción de fecha ni idioma. Las estrategias de búsqueda con los términos utilizados, filtros y resultados obtenidos se presentan a detalle en el Anexo A.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

Los registros bibliográficos obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos fueron importados a un programa de gestión de referencias bibliográficas donde se fusionaron y eliminaron duplicados siguiendo los pasos propuestos por el Manual Cochrane (28). Seguidamente, se generó un archivo con extensión “RIS” el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la revisión y selección de los registros. La selección de evidencia se realizó en dos fases. En la primera, dos evaluadores independientes revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una tecnología sanitaria, la selección de estudios priorizó ECA o ensayos clínicos de fase 3, GPC, ETS y RS con MA de ECA, verificando las listas de referencias de los estudios incluidos con la finalidad de incorporar cualquier referencia adicional relevante. Para el caso de las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeron una búsqueda sistemática, con un apartado metodológico que valore la certeza o calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE (29). Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportaran datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita, o para complementar datos no incluidos sobre eficacia y seguridad. Los datos de cada documento seleccionado fueron extraídos por un solo evaluador y luego revisados por el equipo.

d. Evaluación de calidad

El riesgo de sesgo de los ECA incluidos, fue evaluado utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane (30). Esta herramienta incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

La calidad de la GPC incluida fue analizada por un evaluador utilizando el instrumento AGREE II (31), el que está compuesto por 23 ítems clasificados en seis dominios:

alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, aplicabilidad e independencia editorial.

Por último, la evaluación de la certeza de la evidencia fue llevada a cabo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (32).

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se incluyeron: un ECA, dos GPC, y dos ETS que respondieron a la pregunta PICO de interés. Al no haberse identificado estudios comparativos realizados en participantes de 12 a 18 años con EMRR que respondan a la pregunta PICO, se consideró incluir al ECA mencionado como evidencia indirecta dado que estudió participantes de 16 a 59 años y consideró un grupo control activo debido a lineamientos éticos. El flujograma de selección de estudios se presenta en el Anexo B. Los estudios excluidos a texto completo se describen en el Anexo C.

b. Principales resultados

Ensayo clínico aleatorizado

Saida et al. publicaron en 2005 un ECA de fase III, doble ciego, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de IFN- β -1b 250 μ g en pacientes japoneses de 16 a 59 años con EMRR (33). Los autores consideraron un grupo control activo que recibió IFN- β -1b 50 μ g para seguir lineamientos éticos debido a que el uso de IFN- β -1b ya contaba con resultados de superioridad frente al placebo en estudios realizados en adultos. Este control activo permitió el cegamiento dado que ambos grupos estuvieron expuestos a los síntomas de resfriado y a las reacciones en el sitio de la inyección ocasionados por el IFN- β -1b.

Los autores incluyeron pacientes con EMRR con un puntaje de EDSS ≤ 7.0 , que presenten al menos una recaída en el último año o dos recaídas en los dos años previos al enrolamiento, y que se hayan mantenido estables durante al menos un mes. Los principales criterios de exclusión fueron: gestantes, haber tenido un pretratamiento con IFN- β , recibir radioterapia, inmunosupresores, o plasmaféresis de 1 a 3 meses antes de iniciar el tratamiento con IFN- β -1b, presentar enfermedades psiquiátricas, hipersensibilidad, o alergia a medicamentos biológicos, y el uso de cualquier otro tratamiento experimental dentro de los 30 días previos. Las dosis de IFN- β -1b fueron autoadministradas cada dos días por vía subcutánea y durante dos años tras haber tenido un periodo de entrenamiento de dos semanas. El desenlace principal fue la ARR⁶. Por otra parte, los desenlaces secundarios fueron: el cambio en el área de la lesión basado en la RMN del cerebro, el tiempo de la primera y segunda recaída, la proporción de pacientes libres de recaídas, y la severidad de la recaída según la escala NRS (por sus siglas en inglés, *Neurological Rating Scale*).

⁶ Su cálculo consideró en el numerador a la sumatoria del número de recaídas y en el denominador a la sumatoria del número de días de observación menos el número de días en episodio de recaída más el número de recaídas.

Un total de 205 pacientes fueron aleatorizados y constituyeron la población por intención de tratar (ITT⁷). De ellos, 188 (95 en el grupo de IFN-β-1b 250 µg y 93 en el grupo de IFN-β-1b 50 µg) fueron incluidos en el análisis de la eficacia, mientras que 192 (96 en cada grupo) fueron incluidos en el análisis de la seguridad. Cabe señalar que 28 participantes (29.2 %) del grupo de IFN-β-1b 250 µg y 25 (26.04 %) del grupo de IFN-β-1b 50 µg abandonaron el estudio prematuramente debido a la ocurrencia de eventos adversos (15 y 5 participantes), empeoramiento de la EM (2 y 7 participantes), retiro del consentimiento informado (8 y 7 participantes), entre otras razones. La media de la edad del grupo de IFN-β-1b 250 µg fue de 35.5 años ± 10.9, y la media de edad del grupo de IFN-β-1b 50 µg fue de 36.3 años ± 11.4. La media del tiempo de seguimiento de los participantes de la población por ITT fue de 19.6 meses (mediana 23.9 meses) en el grupo de IFN-β-1b 250 µg y de 21.2 meses (mediana 23.9 meses) en el grupo de IFN-β-1b 50 µg.

Los autores reportaron una menor ARR ($p = 0.047$) en el grupo de IFN-β-1b 250 µg (ARR: 0.763; IC 95 %: 0.628 a 0.919) en comparación con el grupo de IFN-β-1b 50 µg (ARR: 1.069; IC 95 %: 0.909 a 1.248). Sin embargo, la ARR de episodios moderados o severos⁸ (IFN-β-1b 250 µg de 0.363, IC 95%: 0.272 a 0.473; IFN-β-1b 50 µg de 0.457, IC 95%: 0.357 a 0.576; $p = 0.204$) y el porcentaje de pacientes libres de una recaída (44.2 % en IFN-β-1b 250 µg vs. 34.4 % en IFN-β-1b 50 µg; RR: 1.28, IC 95 %: 0.90 a 1.84⁹; $p = 0.11$) no fueron diferentes entre ambos grupos. Por otra parte, los autores reportaron una diferencia estadísticamente significativa para el porcentaje de cambio en el área de la lesión detectado por la RMN a favor de IFN-β-1b 250 µg en comparación con el grupo control activo (-16.3 % vs. +2.4 %, DM: -18.7 %, $p = 0.035$). Sin embargo, no hubo diferencia entre ambos grupos cuando se comparó la media de cambio en la extensión de las lesiones (-338.6 mm² vs. +53.9 mm², DM: -392.5 mm², $p = 0.39$). Cabe destacar que el número de participantes para el análisis de este desenlace fue de 76 (80 %) y 81 (87.1 %) en cada grupo que alcanzaron la última medición. Asimismo, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la primera recaída, con una mediana de 426 días en IFN-β-1b 250 µg y 360 días en IFN-β-1b 50 µg ($p = 0.143$). No obstante, esto sí fue estadísticamente significativo para el tiempo hasta la segunda recaída a favor de IFN-β-1b 250 µg en comparación con el grupo control activo, con una mediana de 541 días y 382 días ($p = 0.009$), respectivamente. La duración de las recaídas fue menor ($p = 0.03$) en el grupo de IFN-β-1b 250 µg (media: 31.31 días ± 57.63) en comparación con el grupo control activo (media: 43.15 días ± 61). Otros desenlaces como los cambios en el puntaje de la escala EDSS (media de +1.13 ± 1.37 en IFN-β-1b 250 µg vs. +1.31 ± 1.20 en IFN-β-1b 50 µg, $p = 0.34$ ¹⁰) y la escala NRS (media de -9.47 ± 9.27 en IFN-β-1b 250 µg vs. -8.98 ± 8.98 en IFN-β-1b 50 µg, $p = 0.71$ ¹¹) fueron similares entre los grupos.

⁷ La población de Intención de Tratar incluye a todos los participantes que fueron asignados a un grupo de tratamiento al inicio del estudio, independientemente de si completaron el tratamiento o no, si se adhirieron al protocolo o si abandonaron el estudio. La inclusión de todos los participantes asignados al grupo de tratamiento inicial es importante para preservar la aleatorización y garantizar que los resultados reflejen mejor la realidad de la práctica clínica.

⁸ Los episodios moderados o severos fueron definidos como una reducción mayor o igual de 8 puntos en el puntaje de la escala NRS del último valor antes de la recaída.

⁹ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v18 con el comando: csi 42 32 53 61

¹⁰ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v18 con el comando: tttesti 95 1.13 1.37 93 1.31 1.2

¹¹ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v18 con el comando: tttesti 95 9.47 9.27 93 8.98 8.98

Se reportaron eventos adversos (EA) de cualquier tipo en el 96.9 % de los pacientes del grupo IFN- β -1b 250 μ g y 94.8 % del grupo de IFN- β -1b 50 μ g. Además, la ocurrencia de eventos adversos serios en el sitio de la inyección, como necrosis o ulceración, fueron similares entre ambos grupos (13.5 % en IFN- β -1b 250 μ g vs. 6.3 % en IFN- β -1b 50 μ g, RR: 2.17; IC 95 %: 0.86 a 5.46; $p = 0.09^{12}$). Los EA más frecuentes fueron los síntomas similares al resfrío (36.5 % en IFN- β -1b 250 μ g vs. 39.6 % en IFN- β -1b 50 μ g, RR: 0.92, IC 95 %: 0.64 a 1.32, $p = 0.66^{13}$) y la reacción en el sitio de la inyección¹⁴ (54.2 % en IFN- β -1b 250 μ g vs. 53.1 % en IFN- β -1b 50 μ g, RR: 1.02, IC 95 %: 0.78 a 1.33, $p = 0.88^{15}$). Adicionalmente, se reportó dolor de cabeza (39.6% vs. 35.4%), malestar general (29.2 % vs. 16.7 %), náuseas (13.5 % vs. 21.9 %), y artralgia (16.7 % vs. 8.3 %) en ambos grupos.

Al realizar el análisis crítico se consideró al ECA como de alto riesgo de sesgo debido al sesgo de desgaste, sesgo de reporte, y sesgo de patrocinio (Anexo D). El sesgo de desgaste dado que más del 20 % de los participantes abandonaron el estudio tempranamente, lo que no permitió que todos los pacientes aleatorizados sean evaluados en la medición final del estudio para desenlaces como el cambio en el área de la lesión detectado por la RMN y los puntajes con las escalas EDSS y NRS. El sesgo de reporte debido a que no se contó con la publicación del protocolo o su registro, lo que no permitió una adecuada evaluación de las desviaciones del protocolo o del reporte selectivo de resultados. El tercero debido a que la industria farmacéutica brindó financiamiento y los medicamentos para el desarrollo del estudio. Cabe resaltar que se analizó este estudio como evidencia indirecta debido a que incluyó adultos además de adolescentes entre 16 y 18 años, solo participaron pacientes japoneses, tuvo un grupo control activo que no fue placebo, no realizaron análisis de subgrupos según grupo etario, y no reportaron el porcentaje de pacientes menores de 18 años. Esto fue debido a que constituyó el único ECA sobre IFN- β -1b que incluyó adolescentes, aunque estas consideraciones disminuyen la certeza de sus resultados para responder la pregunta PICO de la presente ETS-C.

Guías de práctica clínica

El Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya publicó en el año 2012 la GPC sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple (34). Esta GPC realiza una recomendación débil para el tratamiento con IFN- β -1b en pacientes menores de 18 años con EM. La guía a su vez menciona el uso de las mismas indicaciones y dosis que en adultos. Esta recomendación se basó en dos estudios observacionales (35,36) realizados en niños que recibieron diferentes inmunomoduladores antes de los 16 años y en pacientes menores de 18 años que recibieron estos medicamentos. Los autores de la GPC observaron una reducción significativa de la tasa de brotes¹⁶, pero ningún cambio en la escala EDSS al final del seguimiento en ninguno de los grupos de tratamiento. Además, evidenciaron que la tolerancia y la adherencia fueron similares entre las diferentes formulaciones de interferón y no observaron una diferencia en el

¹² Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v18 con el comando: csi 13 6 83 90.

¹³ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v18 con el comando: csi 35 38 61 58.

¹⁴ Incluyó al eritema, dolor, induración, y necrosis en el sitio de inyección.

¹⁵ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v18 con el comando: csi 52 51 44 45.

¹⁶ Considerado como nuevos síntomas relacionados con el sistema nervioso central con una duración superior a las 24 horas, o empeoramiento de síntomas con una duración superior a las 24 horas que provocaran un aumento en la escala EDSS de 1 o más puntos

tiempo hasta el cambio a un tratamiento de segunda línea. Los autores de la GPC consideraron a ambos estudios de muy baja calidad.

Esta GPC evaluó y sintetizó la evidencia científica siguiendo la metodología GRADE. Al ser evaluada con el instrumento AGREE 2 se consideró un elevado puntaje global del desarrollo metodológico de la GPC (Anexo D). No obstante, es relevante mencionar que obtuvo una menor puntuación en cuanto a la relación entre las recomendaciones y las evidencias en las que se basan, y la independencia editorial. Esto debido a que los resultados de los estudios incluidos en su análisis no fueron únicamente específicos para IFN- β -1b, involucrando otros tipos de interferón y acetato de glatirámico. Además, el financiamiento provino de una industria farmacéutica, varios miembros del grupo de trabajo de la GPC declararon conflictos de interés con la industria farmacéutica, y la GPC no menciona explícitamente la forma en la que gestionó cada uno de estos conflictos de interés. Adicionalmente, su recomendación es brindada para todos los pacientes menores de 18 años con EM, mas no hace referencia al grupo específico de adolescentes con EMRR. Por estos motivos, no se podría basar una toma de decisión a partir de la recomendación de la GPC.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

En el Reino Unido, NICE publicó en el año 2018 una ETS sobre el uso de IFN- β o acetato de glatirámico para el tratamiento de EM (37). El NICE recomendó el uso de uno de los dos productos comerciales de IFN- β -1b disponibles en su contexto (Extavia® en lugar de Betaferon®) como una alternativa de tratamiento de personas con EMRR que hayan tenido dos o más recaídas dentro de los últimos dos años, y solo si la compañía farmacéutica proveía un acuerdo comercial. Además, NICE mencionó que la decisión de tratar niños y adolescentes con IFN- β debe ser hecha conjuntamente entre el médico, el paciente y los padres o cuidadores.

A continuación, se presenta la evidencia que NICE tomó en cuenta para realizar su recomendación. NICE consideró la evidencia proveniente de cuatro RS con metaanálisis en red (MAR) de ECA que evaluaron diferentes inmunomoduladores, entre ellos el IFN- β -1b 250 μ g. Asimismo, consideró los datos provenientes de pacientes con EMRR que participaron en un esquema de riesgo compartido que también recibieron inmunomoduladores, entre ellos el IFN- β -1b. Cabe destacar que NICE no menciona la edad de los participantes de los ECA ni de quienes fueron parte del esquema de riesgo compartido. De esta manera, NICE reportó un menor riesgo de ARR en el grupo IFN- β -1b 250 μ g en comparación con el placebo (RR: 0.70; IC 95 %: 0.63 a 0.77) en pacientes con EMRR. Además, evidenció que el tiempo de progresión a la discapacidad confirmada a los tres meses no tuvo diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo (HR: 0.78; IC 95 %: 0.59 a 1.02). No obstante, al evaluar la discapacidad confirmada a los seis meses se observó un menor riesgo en el grupo que recibió IFN- β -1b 250 μ g en comparación con el placebo (HR: 0.34; IC 95 %: 0.18 a 0.63). En cuanto a los eventos adversos, NICE reportó que IFN- β -1b 250 μ g tuvo mayor riesgo de ocurrencia de eventos adversos en comparación con el placebo (RR: 4.41; IC 95 %: 1.07 a 18.29). Por otra parte, NICE no incluyó en el análisis a la calidad de vida dado que la evidencia era escasa.

La decisión de NICE de solo recomendar uno de los dos productos de IFN- β -1b disponibles en su contexto deriva de que solo uno de ellos fue considerado costo-efectivo para los recursos del sistema de salud del Reino Unido. En ese sentido, NICE calculó la relación costo efectividad incremental (ICER¹⁷, por sus siglas en inglés, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) para el IFN- β -1b recomendado en comparación con los mejores cuidados de soporte, indicando que estuvo por debajo de £30 000 o S/ 145,863.45 (al tipo de cambio del 8 de febrero de 2024) por año ganado de vida ajustado por calidad (QALY¹⁸, por sus siglas en inglés, *Quality-Adjusted Life Year*). Es importante señalar que el cálculo del ICER presentado por NICE incorpora descuentos confidenciales.

Por lo mencionado, se observa que NICE realizó una recomendación de uso de IFN- β -1b para un producto comercializado en el contexto del NICE y que no se encuentra disponible en el Perú. Esto debido a que la costo-efectividad del producto no recomendado (el que sí se encuentra disponible en Perú) superaba el umbral de costo-efectividad para el contexto de NICE. Además, la evidencia utilizada para esta recomendación se valió de evidencia indirecta de ECA que no consideró participantes del grupo etéreo de interés para la presente ETS-C. Al respecto, NICE mencionó que la decisión de brindar este tratamiento a niños y adolescentes con EMRR dependería de una toma de decisiones compartidas. Teniendo en cuenta el uso de evidencia indirecta que provino de estudios con participantes adultos, así como que su decisión de uso de IFN- β -1b fue para un producto no disponible para el contexto de EsSalud, no se podría considerar la ETS de NICE para la toma de decisión de la presente ETS-C.

El Instituto de Salud Pública de Noruega (NIPH, su sigla del inglés *Norwegian Institute of Public Health*) publicó en el año 2016 una ETS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad, así como la costo utilidad de las diferentes DMT utilizadas en Noruega para pacientes con EMRR, entre ellos el IFN- β -1b (38). El NIPH señaló que IFN- β -1b no tuvo efecto sobre la mortalidad, pero sí al reducir el riesgo de ARR y de progresión de la enfermedad en comparación con el placebo. Asimismo, señaló que no habría diferencia en la ocurrencia de eventos adversos. Por otra parte, concluyó que solo una de las presentaciones comerciales de IFN- β -1b sería una alternativa costo-efectiva ante la ausencia de otras opciones de DMT dependiendo de la disposición a pagar de quien brinda la cobertura.

Para llegar a estas conclusiones, el NIPH realizó una RS con MAR que incluyó ECA que compararon diferentes DMT (entre ellos el IFN- β -1b 250 μ g) y el placebo. Los desenlaces estudiados fueron: ARR, progresión de la discapacidad, EA serios, discontinuación del tratamiento debido a EA, mortalidad, y la hospitalización o calidad de vida. El NIPH incluyó 37 ECA, de los cuales cinco correspondieron a IFN- β -1b, entre ellos: el estudio IFNB MS (39), el estudio BECOME (40), el estudio BEYOND (41), el estudio INCOMIN (42), y el estudio de Etemadifar et al. (43). Los ECA incluyeron

¹⁷ Es una medida utilizada en evaluaciones económicas de la salud para comparar los costos adicionales y los beneficios adicionales de dos o más intervenciones médicas o tratamientos. Especifica cuánto cuesta una unidad adicional de efectividad lograda con una intervención en comparación con otra.

¹⁸ Un QALY representa un año de vida saludable ajustado por calidad. En otras palabras, no solo tiene en cuenta la cantidad de años de vida ganados, sino también la calidad de esos años en términos de salud y bienestar. Se utiliza en evaluaciones económicas para determinar la relación costo-efectividad de diferentes tratamientos y programas de salud.

pacientes adultos excepto el estudio de Etamadifar et al., que incluyó pacientes entre 15 a 50 años. El porcentaje de pacientes según grupo etario no fue aclarado en ninguno de los ensayos evaluados. Los resultados de la evidencia directa e indirecta fueron consistentes al comparar el IFN- β -1b con el placebo. El riesgo de ARR (RR: 0.66, IC 95 %: 0.57 a 0.76, moderada certeza del MAR) y de progresión de la enfermedad (RR: 0.72, IC 95 %: 0.54 a 0.92, baja certeza del MAR) fueron menores en quienes recibieron IFN- β -1b en comparación con el placebo. Además, se reportó una reducción del puntaje de la escala EDSS en el grupo de recibió IFN- β -1b en comparación con el placebo (DM: -0.58, IC 95 %: -0.94 a -0.22, no se muestra la certeza). Por otra parte, no hubo diferencia entre ambos grupos para la discontinuación del tratamiento debido a EA (RR: 0.84, IC 95 %: 0.4 a 1.87, baja certeza del MAR), ocurrencia de eventos adversos serios (RR: 0.66, IC 95 %: 0.35 a 1.26, no se muestra la certeza), ni en la mortalidad (RR: 0.07, IC 95 %: 0 a 1.26, no se muestra la certeza). No realizaron un análisis para la hospitalización ni la calidad de vida debido a los pocos estudios que investigaron estos desenlaces.

Además, el NIPH realizó una evaluación económica en la que estudió dos presentaciones comerciales de IFN- β -1b disponibles en su contexto. Considerando un horizonte de 20 años, el tratamiento con IFN- β -1b (Extavia®) tuvo un costo total de NOK 6 031 551 (equivalente a S/ 2 225 199, tasa de cambio al 12 de febrero de 2024) y un ICER de NOK 326 841 (equivalente a S/ 120 580, tasa de cambio al 12 de febrero de 2024) por QALY ganado en comparación con no tratar la enfermedad. Por otra parte, al realizar el análisis para el otro producto de IFN- β -1b disponible en su contexto (Betaferon®) obtuvieron un costo total de NOK 6 088 153 (equivalente a S/ 2 246 081, tasa de cambio al 12 de febrero de 2024), y un ICER de NOK 468 346 (equivalente a S/ 172 785, tasa de cambio al 12 de febrero de 2024). Al considerar un escenario en el que no se contaría con otras alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes (i.e. alemtuzumab), el NIPH concluyó que solo la forma comercial de IFN- β -1b menos cara sería costo-efectiva para su contexto.

Según lo presentado, el NIPH se valió de evidencia indirecta de pacientes con EMRR mayormente adultos y de ECA que compararon diferentes estrategias terapéuticas además del placebo. Por otro lado, el NIPH llevó a cabo una evaluación económica para el uso de diferentes DMT en pacientes con EMRR, concluyendo que solo la forma comercial de IFN- β -1b que no se encuentra disponible en EsSalud sería costo-efectiva en su contexto. Estos aspectos limitarían su uso para la toma de decisión en la presente ETS-C.

Certeza de la evidencia

La evaluación de la certeza de la evidencia se muestra en el Anexo E. Los resultados de todos los desenlaces fueron considerados de muy baja certeza. De esta manera, al brindar IFN- β -1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que reduzcamos la tasa anualizada de recaídas, aunque la evidencia es incierta. De igual forma, al brindar IFN- β -1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos el número de eventos adversos serios en el sitio de inyección ni el cambio en el área de la lesión medida en mm², aunque la evidencia es incierta. Esto también sucede al considerar otros desenlaces clínicamente relevantes como el porcentaje de pacientes

libres de una recaída y la discapacidad evaluada con la escala EDSS, teniendo en cuenta que la evidencia también es incierta.

V. DISCUSIÓN

El presente documento de ETS-C tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de la terapia IFN- β -1b en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes de 12 a 18 años, con EMRR. Se incluyeron una GPC, dos ETS, y un ECA fase III que responden a la pregunta PICO del presente documento.

El ECA incluido es un estudio de fase III, realizado en Japón, doble ciego, con un grupo control activo (i.e. IFN- β -1b 50 μ g) cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de IFN- β -1b 250 μ g en pacientes con EMRR a partir de 16 años (33). En cuanto a los desenlaces de interés para la pregunta PICO de la presente ETS-C, los autores reportaron que la ARR fue menor en el grupo IFN- β -1b 250 μ g en comparación con el grupo control activo durante el tiempo de seguimiento. Asimismo, encontraron que el grupo que recibió IFN- β -1b 250 μ g tuvo un mayor porcentaje de cambio en el área de la lesión evaluada con la RMN, pero que no fue diferente cuando se evaluó la extensión de las lesiones en mm². Para los otros desenlaces de eficacia como la proporción de pacientes libres de una recaída, el tiempo hasta la primera recaída, el cambio en la puntuación EDSS, y el cambio en la puntuación NRS no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Por otra parte, se informaron similar ocurrencia de eventos adversos serios en el sitio de inyección (i.e. necrosis o ulceración) entre ambos grupos. Adicionalmente, los EA más frecuentes fueron los síntomas similares al resfrío y la reacción en el sitio de la inyección, no habiendo diferencias estadísticas entre los grupos.

La certeza fue muy baja para los resultados de los desenlaces evaluados, lo que constituye un escenario en el que la evidencia es incierta para responder a la pregunta PICO planteada. La principal limitación que disminuye la certeza de los resultados del ECA es que fue tomado en cuenta como evidencia indirecta. Esto fue debido a que es el único ECA disponible que incluyó adolescentes (incluyó pacientes de 16 a 59 años). No obstante, no realizó un subanálisis según grupos etarios en el que se consideren a los menores de 18 años, ni mencionó la proporción de pacientes menores de 18 años analizados. De esta manera, no se conocería la representatividad de los menores de 18 años para la PICO de interés de la presente ETS-C ni el efecto real de IFN- β -1b 250 μ g en este grupo de pacientes. Además, consideró un grupo control activo que recibió una dosis menor de IFN- β -1b (50 μ g) debido a que no era ético brindar placebo a un grupo de pacientes con EMRR. Esto fue debido a que hasta aquella fecha se había evidenciado la superioridad de IFN-B-1b en comparación con el placebo en adultos con EMRR (39). Desde el punto de vista metodológico, se desconocería el efecto real de IFN- β -1b 250 μ g en comparación con el mejor tratamiento de soporte en pacientes de 16 a 18 años, lo que constituye la pregunta PICO de la presente ETS-C. No obstante, se tomaron en cuenta sus resultados debido a los lineamientos éticos mencionados y la ausencia de ECA llevados a cabo en menores de 18 años (44), por lo que fueron tratados como evidencia indirecta. Por otra parte, el estudio tendría una limitada extrapolación al contexto de Perú dado que únicamente incluyó pacientes japoneses

con EMRR. Esto debido a diferencias fenotípicas y genotípicas que existir y diferir entre ambas poblaciones de pacientes con EMRR.

Otro aspecto que disminuyó la certeza de la evidencia fue el alto riesgo de sesgo del ECA. Esto debido a que se identificó el sesgo de desgaste para los desenlaces de cambio en el área de la lesión detectado por la RMN y los puntajes con las escalas EDSS y NRS dado que su medición tenía que llevarse a cabo mediante métodos diagnósticos como la RMN y la evaluación clínica de los participantes. De esta manera, más del 20 % del total de los participantes no pudieron ser evaluados en la última medición del tiempo de seguimiento. Esto podría conllevar a una sobreestimación o subestimación de los resultados, específicamente para el desenlace del cambio en el área de la lesión porque se informó una diferencia estadística en el cambio porcentual ($p = 0.035$) mas no en el cambio de la media en mm^2 ($p = 0.39$) para un menor número de participantes de los que fueron aleatorizados. Por otra parte, la potencial ocurrencia del sesgo de reporte, debido a que no se cuenta con el protocolo ni el registro del estudio que permita evaluar si los autores incurrieron en desviaciones del protocolo o en el reporte selectivo de resultados. En este punto, es importante mencionar la forma en la que se realizó el cálculo de la ARR¹⁹ dado que difirió del cálculo de la ARR del estudio pivotal de IFN- β -1b (39). En el estudio pivotal solo se consideró el tiempo libre de recaídas, mientras que en el ECA incluido se consideró el total del tiempo durante el estudio. La decisión de haber utilizado una fórmula diferente no puede contrastarse con lo planificado previamente en el protocolo debido a que este no se encuentra disponible. Además, al evaluar la fórmula utilizada en el ECA incluido se observa que en el denominador se agregan el número de recaídas, lo que haría que la división final brinde un menor resultado. Adicionalmente, no se puede corroborar que el reporte del cambio en la extensión de la lesión según la RMN haya sido planificado en el protocolo para analizarse como cambio porcentual y en mm^2 . Podría ser posible que al no obtener una diferencia estadística en el cambio en la extensión de la lesión en mm^2 se haya optado por reportar el resultado del cambio porcentual para que esto sea estadísticamente significativo. Además, el sesgo de patrocinio, porque la industria farmacéutica brindó financiamiento y los medicamentos para el desarrollo del estudio. Esto pudo sesgar la conducción del estudio, análisis estadístico, y el reporte de resultados, conllevando a un reporte selectivo. Por los motivos mencionados, el ECA incluido fue considerado de alto riesgo de sesgo al ser evaluado con la herramienta de la Colaboración Cochrane (Anexo D), disminuyendo la certeza de sus resultados.

Es importante señalar que la ARR, el porcentaje de pacientes sin una recaída, y la discapacidad según el cambio en el puntaje de la escala EDSS han sido considerados desenlaces clínicamente relevantes en pacientes con EM (45). Por otra parte, los cambios de la extensión de las lesiones según las pruebas de imágenes no han demostrado ser un desenlace subrogado válido y sus resultados podrían tener una disociación clínico-radiológica. Es decir, a pesar de que los pacientes evidencien mejoría en la extensión de las lesiones identificada por la RMN, esto no se expresaría en una mejoría clínica del paciente al tener una débil correlación con la discapacidad física o cognitiva (46–48). Los resultados radiológicos complementarían o confirmarían los

¹⁹ Su cálculo consideró en el numerador a la sumatoria del número de recaídas y en el denominador a la sumatoria del número de días de observación menos el número de días en episodio de recaída más el número de recaídas.

obtenidos en otros desenlaces clínicos como el cambio en el puntaje de la discapacidad según la escala EDSS. Estos puntos deben de ser considerados al interpretar los resultados del cambio porcentual de la extensión de las lesiones según la RMN reportados por el ECA incluido, que inclusive, al ser evaluados en mm² no informaron diferencias entre ambos grupos y podría estar sujeto a un potencial reporte selectivo de resultados. Asimismo, es importante señalar que la diferencia en el puntaje de la escala EDSS obtenida resultó en una estimación imprecisa y que no superó la diferencia mínima clínicamente importante (0.5 puntos) (9,10). Además, no se identificaron estudios que evalúen el efecto de IFN-β-1b en la calidad de vida de los pacientes.

En cuanto a la seguridad, no se reportaron diferencias entre ambos grupos para la ocurrencia de eventos adversos serios en el sitio de la inyección (i.e. necrosis o ulceración). Tampoco hubo diferencias entre los EA más comunes: síntomas similares al resfrío y la reacción en el sitio de la inyección. Adicionalmente, se reportó dolor de cabeza, malestar general, náuseas, y artralgia en ambos grupos, aunque leves.

La GPC publicada por el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya hizo una recomendación débil para el tratamiento con IFN-β-1b en pacientes menores de 18 años con EM (34), mencionando que se podrían usar las mismas indicaciones y dosis que en adultos. Al evaluar la GPC con el instrumento AGREE 2 se consideró una calificación global alta (Anexo D). No obstante, la recomendación incluyó a una población más extensa (todos los menores de 18 años) que la PICO de interés de la presente ETS-C sin precisar el número de participantes niños y adolescentes que formaron parte del cuerpo de su evidencia. Además, se basó en estudios observacionales que estudiaron varios tipos de interferón y acetato de glatirámico, fueron considerados de muy baja calidad, y tuvieron un pequeño tamaño de muestra.

Por su parte, la ETS del NICE y del NIPH recomendaron el uso de una de las dos presentaciones comerciales de IFN-β-1b disponibles en sus contextos al haberla considerado costo efectiva para el Reino Unido y Escocia para pacientes con EMRR (37,38). Los autores de ambas ETS hicieron uso de evidencia indirecta al realizar MA en red de ECA reportando una menor ARR y reducción de puntaje de EDSS en quienes usaron IFN-β-1b en comparación con el placebo. En cuanto a los eventos adversos, NICE reportó un mayor riesgo en el grupo que recibió IFN-β-1b en comparación con el placebo, mientras que NIPH reportó una similar ocurrencia entre ambos grupos, así como un similar efecto sobre la mortalidad. Es importante mencionar que los estudios incluidos en los MA en red de cada ETS involucraron en su mayoría a pacientes adultos con EMRR, y que solo el NICE mencionó que la decisión de tratar niños y adolescentes con IFN-β-1b dependería de una toma de decisiones compartidas. Sin embargo, NICE no mencionó o involucró alguna evidencia en niños y adolescentes que respalde esa sugerencia. Cabe destacar que la recomendación de ambas instituciones tomó en consideración los resultados de los estudios económicos realizados para sus contextos. Según ellos, solo una de las dos formas comerciales disponibles en el Reino Unido y Escocia resultó ser costo-efectiva. Es importante notar que esta presentación comercial no se encuentra disponible en el Perú. Sin embargo, las recomendaciones provenientes de ETS de otros países serían difícilmente transferibles al Perú debido a diferencias contextuales relacionadas a aspectos epidemiológicos, clínicos, económicos y sociales.

Por estos motivos, las recomendaciones emitidas por instituciones de otros países deberían ser tomadas como informativas para la presente ETS-C.

VI. CONCLUSIONES

Los tratamientos actuales de EsSalud para los pacientes con EMRR incluyen alternativas de TME para la población adulta, pero no así para la población adolescente, en la que los tratamientos se basan en terapias de soporte para los síntomas de la enfermedad.

La evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de IFN- β -1b para el tratamiento de pacientes de 12 a 18 años con EMRR procede de un único ECA de fase III. Este ECA fue considerado como evidencia indirecta debido a que incluyó participantes de 16 a 59 años, no realizó un análisis de subgrupo para el grupo etario de interés para la presente ETS-C, y tuvo un grupo control activo que recibió una menor dosis de IFN- β -1b debido a lineamientos éticos que no permitieron compararlo con el placebo. Además, el ECA tiene un alto riesgo de sesgo debido a la ocurrencia del sesgo de desgaste, sesgo de reporte, y sesgo de patrocinio. Por estos motivos, el ECA incluido fue considerado de elevado riesgo de sesgo.

La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces, principalmente debido a evidencia indirecta y al alto riesgo de sesgo del ECA. Con la evidencia científica disponible se puede concluir que al brindar IFN- β -1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que reduzcamos la tasa anualizada de recaídas, aunque la evidencia es incierta. No obstante, al brindar IFN- β -1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos el número de eventos adversos serios en el sitio de inyección ni el cambio en el área de la lesión medida en mm², aunque la evidencia es incierta. Esto es similar para otros desenlaces como el porcentaje de pacientes libres de una recaída y la discapacidad evaluada con la escala EDSS, teniendo en cuenta que la evidencia también es incierta. No se encontraron estudios que hayan evaluado la calidad de vida.

El desenlace de la discapacidad medida con la escala EDSS obtuvo un resultado impreciso que no superó la diferencia mínima clínicamente importante. En cuanto a los desenlaces de seguridad, los EA más comunes fueron los síntomas similares al resfrío y la reacción en el sitio de inyección. No obstante, en su mayoría fueron episodios leves, mientras que no hubo diferencias en cuanto a los eventos adversos serios en el sitio de inyección.

La GPC incluida hizo una recomendación débil del uso de IFN- β -1b en pacientes menores de 18 años con EM. Su recomendación se basó en evidencia de muy baja calidad que evaluó diferentes tipos de interferón y acetato de glatirámico, mas no específicamente al IFN- β -1b.

Dos informes de ETS, procedentes de instituciones del Reino Unido y Escocia, recomiendan el uso de IFN- β -1b para pacientes con EMRR. No obstante, su recomendación no precisa grupos etarios, aunque la institución del Reino Unido sugiere que la decisión del tratamiento de menores de edad debería llevarse a cabo tras una

toma de decisiones compartidas. Ambas instituciones recomendaron el uso de una presentación comercial de IFN- β -1b disponible en su contexto al considerarla costo-efectiva. Sin embargo, esta presentación comercial no se encuentra disponible en el Perú.

VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES

SA y KC desarrollaron las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos y fuentes de información, la cual fuera validada por AH. KC desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del informe de ETS-C. JM supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del informe de ETS-C. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del informe de ETS-C.

VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente ETS-C declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este informe.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente ETS-C fue financiada por el Seguro Social de Salud -EsSalud.

X. REFERENCIAS

1. Cree BAC, Hauser SL. Multiple Sclerosis. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. 21.^a ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022 [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1193482133
2. Ministerio de Salud - Perú. Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el segundo y tercer nivel de atención. Resolución Ministerial N°1004-2020/MINSA [Internet]. MINSA; 2020. Disponible en: https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/RM_1004_2020_MINSA.pdf
3. Vizcarra Escobar D, Kawano Castillo J, Castañeda Barba C, Chereque Gutierrez A, Tipismana Barbarán M, Bernabé Ortiz A, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima - Perú. Rev Medica Hered. julio de 2009;20(3):146-50.
4. O GG, C AD, K PB, W AQ, M M, J I, et al. Multiple sclerosis in Peru: National prevalence study using capture-recapture analysis. Mult Scler Relat Disord. octubre de 2021;55:103147.
5. Douglas VC, Aminoff MJ. Multiple Sclerosis. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, Gandhi M, editores. Current Medical Diagnosis & Treatment 2024 [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2024 [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202094152
6. Brenton JN, Banwell BL. Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. Neurother J Am Soc Exp Neurother. enero de 2016;13(1):84-95.

7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. noviembre de 1983;33(11):1444-52.
8. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, et al. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord*. agosto de 2018;24:11-9.
9. Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H, McGuigan C, Gribbin L, Duggan M, et al. The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. agosto de 2007;78(8):841-4.
10. CADTH. Validity of Outcome Measures. En: Clinical Review Report: Ocrelizumab (Ocrevus): (Hoffmann-La Roche Limited): Indication: Management of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis as defined by disease duration and level of disability, in conjunction with imaging features characteristic of inflammatory activity [Internet] [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533358/>
11. Tullman MJ. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. febrero de 2013;19(2 Suppl):S15-20.
12. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. octubre de 2007;6(10):887-902.
13. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. enero de 2009;66(1):54-9.
14. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. enero de 2012;18(1):116-27.
15. Huppke P, Gärtner J. A practical guide to pediatric multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. agosto de 2010;41(4):157-62.
16. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 23 de noviembre de 2004;63(10):1966-7.
17. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. diciembre de 2009;132(Pt 12):3392-400.
18. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, Strober JB, Glenn OA, Waubant E. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology*. 30 de septiembre de 2008;71(14):1090-3.
19. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 24 de diciembre de 2002;59(12):1922-8.
20. Bross M, Hackett M, Bernitsas E. Approved and Emerging Disease Modifying Therapies on Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 17 de junio de 2020;21(12):4312.

21. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci.* 7 de julio de 2017;7(7):78.
22. Jankovic SM. Injectable interferon beta-1b for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *J Inflamm Res.* 2010;3:25-31.
23. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 1 de junio de 2011;25(6):491-502.
24. Kasper LH, Reder AT. Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Ann Clin Transl Neurol.* agosto de 2014;1(8):622-31.
25. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* julio de 2015;21(8):1025-35.
26. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 13 de octubre de 1993;270(14):1672.
27. DIGEMID. BETAFERON Interferon beta - 1b [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE009_20_V02.pdf
28. Cochrane. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. 2012 [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/es/manual-cochrane-de-revisiones-sistem%C3%A1ticas-de-intervenciones>
29. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook [Internet]. 2013 [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook>
30. RoB 1 (Cochrane Tool) [Internet]. Latitudes Network. [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.latitudes-network.org/tool/rob-1-0/>
31. Brouwers MC, Kho ME, Brouman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 14 de diciembre de 2010;182(18):E839-842.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26 de abril de 2008;336(7650):924.
33. Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology.* 22 de febrero de 2005;64(4):621-30.
34. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [Internet]. España; 2012. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_518_Esclerosis_multiple_rapida.pdf
35. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol.* abril de 2011;68(4):437-44.

36. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* junio de 2009;30(3):193-9.
37. NICE. Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2018 [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527>
38. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. Medicines Used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 [citado 20 de octubre de 2024]. (NIPH Systematic Reviews). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482112/>
39. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* abril de 1993;43(4):655-61.
40. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 9 de junio de 2009;72(23):1976-83.
41. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* octubre de 2009;8(10):889-97.
42. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. 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 Lond Engl.* 27 de abril de 2002;359(9316):1453-60.
43. Etenadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis - PubMed [Internet]. [citado 20 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629762/>
44. Wassmer E, Chitnis T, Pohl D, Amato MP, Banwell B, Ghezzi A, et al. International Pediatric MS Study Group Global Members Symposium report. *Neurology.* 30 de agosto de 2016;87(9 Suppl 2):S110-116.
45. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-revision-2_en.pdf
46. Mollison D, Sellar R, Bastin M, Mollison D, Chandran S, Wardlaw J, et al. The clinico-radiological paradox of cognitive function and MRI burden of white matter lesions in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2017;12(5):e0177727.
47. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol.* junio de 2002;15(3):239-45.
48. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* agosto de 1999;5(4):283-6.

XI. ANEXOS

Anexo A. Descripción de la estrategia de búsqueda

Tabla 1. Búsqueda en PubMed MEDLINE

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[Mesh] OR Relapsing Remitting[tiab] OR "Relapsing Sclerosis"[tiab:~3] OR "Multiple Remitting"[tiab:~3] OR Relapsing Multiple[tiab] OR RRMS[tiab] OR ARRMS[tiab]) AND (Interferon beta-1b[Mesh] OR Interferon Beta-1b[tiab] OR IFN-Beta Ser[tiab] OR Beta-IFN-1b[tiab] OR Betaseron[tiab] OR Beta Seron[tiab] OR Extavia[tiab] OR Betaferon[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	138

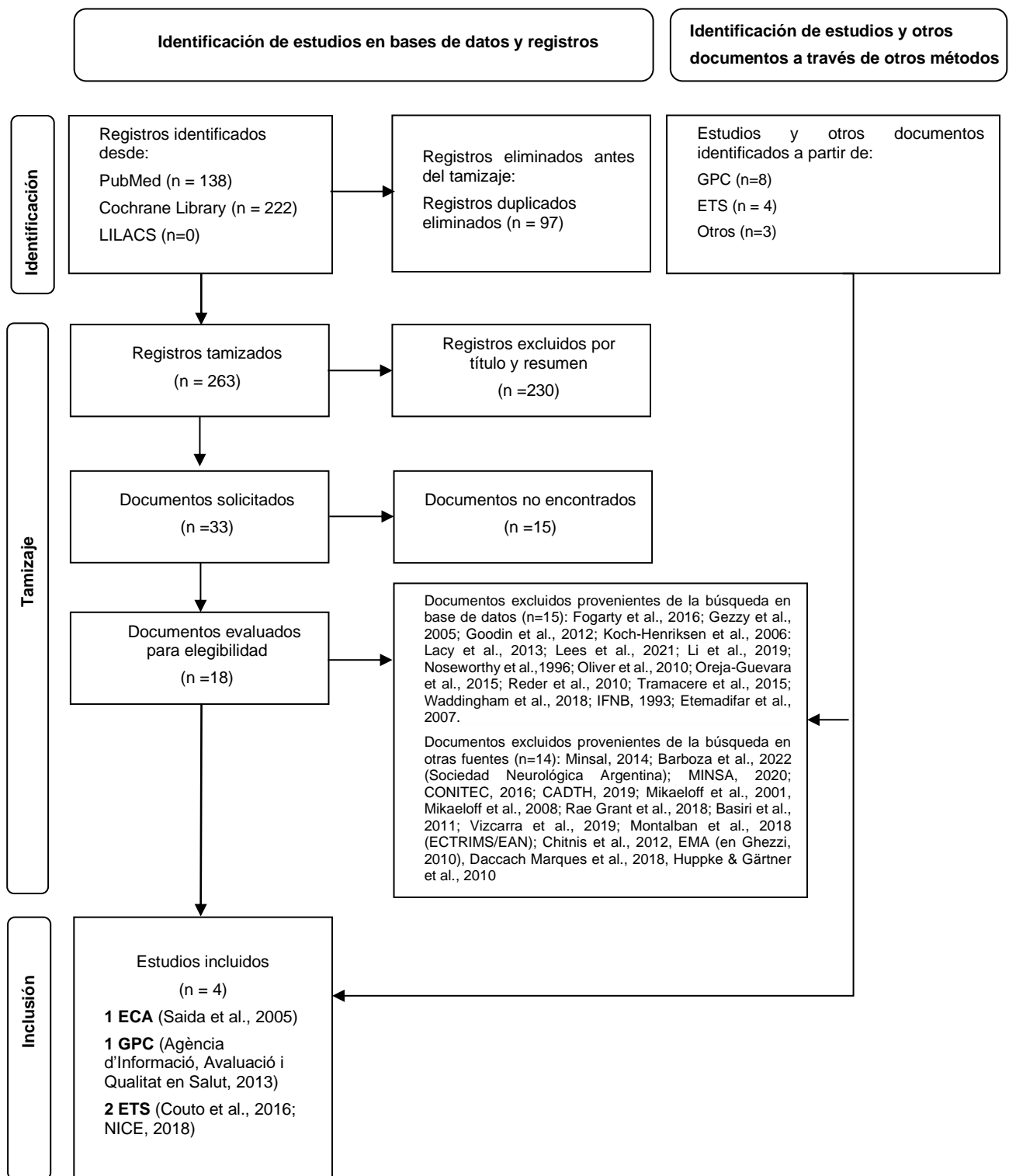
Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2023	Resultado	
Estrategia	#1	MH Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	67
	#2	(Relapsing NEAR/1 Remitting):ti,ab,kw	3623
	#3	(Relapsing NEAR/3 Sclerosis):ti,ab,kw	3385
	#4	(Multiple NEAR/3 Remitting):ti,ab,kw	2783
	#5	(Relapsing NEAR/1 Multiple):ti,ab,kw	861
	#6	RRMS:ti,ab,kw	1703
	#7	ARRMS:ti,ab,kw	2
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4509
	#9	MH Interferon beta-1b	10
	#10	(Interferon NEAR/1 Beta-1b):ti,ab,kw	400
	#11	(IFN-Beta NEAR/1 Ser):ti,ab,kw	12
	#12	Beta-IFN-1b:ti,ab,kw	1
	#13	Betaseron:ti,ab,kw	79
	#14	(Beta NEAR/1 Seron):ti,ab,kw	0
	#15	Extavia:ti,ab,kw	11
	#16	Betaferon:ti,ab,kw	98
	#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	466
	#18	#8 AND #17	222

Tabla 3. Búsqueda en LILACS (BRISA)

Base de datos	LILACS (iAHx) Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(MH Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting OR Relapsing-Remitting OR Recurrente-Remitente OR Recorrente-Remitente OR Esclerosis Recurrente OR Relapsing Sclerosis OR Esclerose Recorrente OR Multiple Remitting OR Multiple Recurrente OR Multiple Recmorrente OR Relapsing Multiple OR RRMS OR EMRR OR ARRMS) AND (MH Interferon beta-1b OR Interferon Beta-1b OR IFN-Beta Ser OR Beta-IFN-1b OR Betaseron OR Beta-Seron OR Extavia OR Betaferon)	0

Anexo B. Flujoograma de selección de la evidencia



Anexo C. Estudios excluidos a texto completo

Autor año	Título	Razón de exclusión
Noseworthy 1996	Clinical Trial Controlled Clinical Trial Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial	Manuscrito revisa brevemente los resultados sobre la extensión del estudio IFNB MS 1993
Gezzy 2005	Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian cooperative study	Muestra pequeña (n=2) para IFN beta-1b
Koch-Henriksen 2006	A randomised study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis.	Uso de otro comparador (IFN beta-1a)
Reder 2010	A Investigators of the 16-Year Long-Term Follow-Up Study Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't United States	Estudio de extensión (16 años tras el estudio pivotal). Población de adultos.
IFNB 1993	Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Población de adultos
Oliver 2010	Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials	RS con MA integra la evidencia que incluye estudios que comparan al menos dos INF-B
Goodin 2012	Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1b trial in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Estudio de extensión (20 años tras el estudio pivotal). Población de adultos
Lacy 2013	The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study.	Estudio de extensión (16 años tras el estudio pivotal). Población de adultos
Tramacere 2015	Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis	Población de adultos
Oreja-Guevara 2015	Compliance of the guidelines of the Spanish Neurology Society in the treatment of patients with multiple sclerosis	Estudio de antecedentes sobre el cumplimiento de los lineamientos para el tratamiento de EM
Fogarty 2016	Comparative Study Journal Article Meta-Analysis Review Systematic Review Netherlands	RS con MA integra la evidencia de diferentes ensayos de TMEs para reducir recaídas. La evidencia incluye ECA con pacientes adultos con EMRR.
Waddingham 2018	Exploiting relationships between outcomes in Bayesian multivariate network meta-analysis with an application to relapsing-remitting multiple sclerosis	Otro objetivo
Li 2019	Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis	RS con NMA para comparar eficacia y aceptabilidad de TME en pacientes EMRR (comparación entre drogas)
Lees 2021	Impact of disease-modifying therapies on MRI and neurocognitive outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: a protocol for a systematic review and network meta-analysis	Protocolo de estudio
Ministerio de Salud	Guía técnica: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en el Segundo y tercer nivel de atención	No realiza una recomendación precisando al grupo etáreo de interés para la PICO. El estudio utilizado corresponde a adultos. No cuenta con un apartado metodológico que permita realizar el análisis crítico.

Etemadifar 2007	Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	El grupo de la intervención recibió interferón beta 1a además de interferón beta 1b.
-----------------	--	--

Anexo D. Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia

Evaluación del riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane risk of bias (RoB) tool 1.0.

ECA	Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y del personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (a)	Notificación selectiva de resultados (sesgo de reporte) (b)	Independencia en fuente de financiamiento (otros sesgos) (c)
Saida 2006							

(a) Hubo más del 20% de pérdida de participantes hasta el final del seguimiento

(b) No se cuenta con el protocolo o registro del protocolo del estudio que permita evaluar el reporte selectivo de resultados o la ocurrencia de desviaciones del protocolo.

(c) Sesgo de patrocinio debido a que el estudio fue financiado por la industria farmacéutica

Evaluación crítica de Guías de Práctica Clínica con la herramienta AGREE II.

Título: Agència d'informació. Avaluació Qualitat en Saltu. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Guía de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con Esclerosis Múltiple.

Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	7
	La población (pacientes, público etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 3.	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7

Rigor en la elaboración	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	83.3%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4
	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	72.2%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66.7%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		87.0%

ANEXO E. Evaluación de la certeza de la evidencia según la metodología GRADE.

Pregunta: Interferón beta 1b comparado con mejor terapia de soporte para pacientes de 12 a 18 años con esclerosis múltiple recurrente-remite

Bibliografía: Saida et al. 2005

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	Interpretación
Desenlace (tiempo de seguimiento)	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Interferón beta 1b	Mejor terapia de soporte	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)			
Tasa anualizada de recaídas (mediana 24 meses)	ensayos aleatorios (1)	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	no es serio	ninguno	95	93	-	0.31 menos (0.28 menos a 0.33 menos)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	CRÍTICO	Al brindar interferón beta 1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que reduzcamos la tasa anualizada de recaídas, aunque la evidencia es incierta
Pacientes libres de una recaída (mediana 24 meses)	ensayos aleatorios (1)	serio ^c	no es serio	muy serio ^b	no es serio	ninguno	42/95 (44.2%)	32/93 (34.4%)	RR 1.28 (0.90 a 1.84)	96 más por 1,000 (de 34 menos a 289 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c}	CRÍTICO	Al brindar interferón beta 1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos el número de pacientes libres de una recaída, aunque la evidencia es incierta
Discapacidad evaluada con la escala EDSS (mediana 24 meses)	ensayos aleatorios (1)	serio ^e	no es serio	muy serio ^b	serio ^d	ninguno	76	81	-	DM 0.18 puntos menos (0.58 menos a 0.22 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,d,e}	CRÍTICO	Al brindar interferón beta 1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos la discapacidad evaluada con la escala EDSS, aunque la evidencia es incierta
Eventos adversos serios en el sitio de inyección (mediana 24 meses)	ensayos aleatorios (1)	serio ^c	no es serio	muy serio ^b	no es serio	ninguno	13/96 (13.5%)	6/96 (6.3%)	RR 2.17 (0.86 a 5.46)	73 más por 1,000 (de 9 menos a 279 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c}	CRÍTICO	Al brindar interferón beta 1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos el número de eventos adversos serios en el sitio de inyección, aunque la evidencia es incierta

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	Interpretación
Desenlace (tiempo de seguimiento)	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Interferón beta 1b	Mejor terapia de soporte	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)			
Cambio en el área de la lesión detectado por la RMN (mediana 24 meses)	ensayos aleatorios (1)	serio ^e	no es serio	muy serio ^b	serio ^f	ninguno	76	81	-	DM 392.5 mm² menos	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f}	IMPORTANTE	Al brindar interferón beta 1b en lugar de la mejor terapia de soporte podría ser que no modifiquemos el cambio en el área de la lesión detectado por la RMN, aunque la evidencia es incierta

IC: Intervalo de confianza; DM: Diferencia media; RR: Razón de riesgo; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

a. Riesgo de sesgo serio debido a no contar con el protocolo o registro del estudio que permita evaluar el sesgo de reporte, la planificación del análisis de la tasa anualizada de recaídas, además del sesgo de patrocinio.

b. Evidencia indirecta debido a que el estudio incluyó pacientes de 16 a 59 años y no contó con un análisis de subgrupos en adolescentes. Además, el grupo control fue un control activo que recibió interferón beta 1b de 50 ug por motivos éticos.

c. Riesgo de sesgo serio debido a no contar con el protocolo o registro del estudio que permita evaluar el sesgo de reporte, además del sesgo de patrocinio.

d. Imprecisión dado que el estimado involucra al punto de no efecto y la diferencia mínima clínicamente relevante de 0.5 puntos.

e. Riesgo de sesgo serio debido a no contar con el protocolo o registro del estudio que permita evaluar el sesgo de reporte, sesgo de desgaste al haber más del 20% de pérdida de participantes hasta el final del seguimiento, y el sesgo de patrocinio.

f. Imprecisión sería asumiendo que la comparación entre ambas medias no resultó estadísticamente significativa ($p=0.39$) según lo informado por Sadi et al. Por este motivo, el intervalo de confianza podría involucrar al punto de no efecto, aunque no se tiene evidencia de una diferencia mínima clínicamente relevante para este desenlace. Se consideró esta asunción dado que no fue posible calcular el intervalo de confianza de la diferencia de medias por no contar con los datos suficientes.