

INTERFERON BETA

DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo .

A) Interferon beta-1 a

B) Interferon beta-1 b

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

A) Avonex® 30 mcg, viales + jeringas

Rebiff® 22mcg, jeringa precargada

Rebiff® 44mcg, jeringa precargada

B) Betaferon® 250 microgramos/ml, polvo y diluyente para solución inyectable. Contiene 300 mcg (9,6 millones de UI) de interferonβ-1 b por vial.

3. Características bioquímicas y farmacológicas de los interferones β:

Tipo	Interferon β-1 a		Interferon β-1 b
Nombre comercial	Avonex®	Rebiff®	Betaferon®
Número de aminoácidos	166	166	165
Aminoácido en 17	Cisteína	Cisteína	Serina
Glucosilación	Sí	Sí	No
Origen	Células de ovario de hamster chino (CHO), rADN	Células de CHO, rADN	<i>E. coli</i> , rADN
Administración	IM	SC	SC
Excipientes-estabilizantes	Albúmina	Manitol y albúmina	Dextrosa y albúmina
Dosis (μg/MUI)	30μg/6MUI	20-40μg/6-12MUI	250μg/8MUI
Frecuencia de administración	1 vez/semana	3 veces/semana	Días alternos


4. Indicaciones aprobadas oficialmente en España. Recuerde que las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento, que está incluida obligatoriamente en toda información comercial.

A) -Tratamiento de pacientes ambulatorios con formas recidivantes-recurrentes de esclerosis múltiple (EM) y dos o más recaídas en los dos últimos años. sin evidencia de progresión continua entre recaídas.

- Tratamiento de pacientes que han experimentado un único acontecimiento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo si es lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticosteroides intravenosos, se han excluido diagnósticos alternativos y si resultan tener un alto riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple definida clínicamente.

B)-Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante y dos o más recaídas en los dos últimos años.

-Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.



B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.

EFICACIA Y SEGURIDAD

Interferon β -1 a

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Jacobs	Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). <i>Annals of Neurology</i> 1996;39(3):285-294.
	The Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS). Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS. The OWIMS Study. <i>Neurology</i> 1999;53(4):679-686.
	The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. <i>Lancet</i> 1998;352(9139):1498-1504.

Interferon β -1 b

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Paty	Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI Study Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> 1993;43(4):662-667.
	European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta 1-b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. <i>Lancet</i> 1998; 352:1491-1497

Interferon β -1 b

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	VARIABLE PRINCIPAL DE RESULTADO	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo
Paty 1993 n=372 EDSS basal =0-5.5 (media 2.9) EM con recaídas y remisiones	A) 1.6 MIU IFNB-1b (n=125) B) 8.0 MIU IFNB-1b (n=124)	C) Placebo: albúmina humana y dextrosa (n=123)	1. tasa de recaídas anuales 2. número de pacientes libres de recaídas a los dos años	1. A) 1.17 (IC 95%=1.03-1.33) B) 0.84 (IC 95%=0.72-0.97) 2. A) 23 B) 36	1. 1.27 (IC 95%=1.12-1.43) 2. 18	1. A) vs C) No existe ningún efecto significativo de la dosis más baja comparada con el placebo B) vs C) (p=0.0001) La tasa de exacerbaciones anuales estaba significativamente reducida cuando se utilizó la dosis más alta (RRR 33%) y después de 2 años se encontraron más personas libres de recaídas (OR 2,38 IC95% 1.25 a 4.25) NOTA: -también se encontraron resultados favorables en las variables secundarias -tras un periodo de 3 años en ninguno de los 3 grupos se modificó la progresión de la invalidez

<p>European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS 1998 n=718 EDSS 3-6,5 EM secundaria progresiva</p>	<p>A) 8.0 MIU IFNB-1b (n=360)</p>	<p>B) Placebo (n=358)</p>	<p>1. tiempo promedio hasta progresión sostenida de la discapacidad 2. tasa anual de recaídas</p>	<p>1. 38,9% confirmaron la progresión a los 893 días, límite inferior de IC 726 y el límite superior no se puede estimar 2. 0.44</p>	<p>1. 40% confirmaron la progresión a los 549 días, IC 463-642 2. 0.64</p>	<p>1. más largo con el tratamiento activo por 9 a 12 meses (OR para progresión confirmada 0.65 IC 95% 0.52 a 0.83 2. Tasa anual de recaídas se reduce un 30% en el grupo de tratamiento (p=0.002) 3. para prevenir que una persona quede limitada a una silla de rueda, se necesita tratar a 3 personas por más de 30 meses (NNT 13, IC 95% 8 a 49)</p> <p>Nota : en este estudio se observó un efecto positivo del IFNB-1b en los parámetros de RMN (volumen de la lesión y número de nuevas lesiones)</p>
<p>A), B) Administración Subcutánea días alternos. Tiempo medio de seguimiento de 30 meses</p>						

Interferon β -1 a

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo
Jacobs 1996 n=301, EDSS basal=1- 3,5 (media 2,4) EM con recaídas y remisiones	A): 6.0 MIU IFNB-1a (n=158)	B)Placebo: albúmina humana (n=143)	1. tiempo medio de comienzo de progresión de la enfermedad (elevación de al menos 1 punto en la escala de EDSS en los últimos 6 meses) 2. proporción de pacientes con progresión de la enfermedad 3. tasa de exacerbaciones anuales	2. 21,9% 3. 0.67	2. 34.9% 3. 0.82	1. Significativamente mayor en pacientes tratados con IFNB-1a comparada con placebo (incremento del tiempo medio de comienzo de progresión de 331 días,p=0.02) 2. Reducción del riesgo de progresión de la enfermedad 37%(OR no proporcionado) 3. reducción significativa en la tasa de exacerbaciones: RRR 32% Nota : IFNB-1 ^a tuvo efectos positivos en los parámetros de RMN: redujo el número de lesiones activas y el volumen de estas

RESULTADOS						
AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo
	Pauta del tratamiento	Pauta del control				
PRISMS 1998 n=560, EDSS 0-5 EM con recaídas y remisiones	A) 6.0 MIU IFNB-1a (n= 189) B) 12.0 MIU IFNB-1a(n= 184)	C) Placebo: constituyentes no reportados (n=187)	1. tasa de recaídas 2. tiempo de inicio de progresión (1 o más pasos en el EDSS, sostenida por lo menos 3 meses)	1. A)1.82 B)1.73 2. A)18,5 meses B)21,4 meses	1. 2.9 2. 11.9 meses	1. Reducción significativa de la tasa de recaída con ambas dosis [A)RRA 27%, IC 95% 14% a 39%; B) RRA 33%, IC 95% 21% a 44%) 2. A) vs C) : p<0.05, RR de progresión dentro de los 6 meses 0,68 IC 95% 0,48 a 0,98 B) vs C): p<0.05; RR de progresión dentro de los 6 meses 0,62 IC 95% 0,43 a 0,91 Nota: ambas dosis de INF redujeron de manera significativa las lesiones activas T2, resultando más potentes la dosis de 12 MIU vs 6 MIU. El seguimiento del tratamiento durante 2 años más, PRIMS-4, asignando a todos los pacientes tratamiento con IFNB-1 a, demostró que los beneficios clínicos y los observados por RMN se mantenían

OWIMS 1999 n=293 EDSS media 2.63	A) 6.0 MIU IFNB-1a (n= 95) B) 12.0 MIU IFNB-1a(n=98)	C) Placebo: albúmina humana y manitol (n=100)	1. número medio de lesiones combinadas (T2 realizadas con proton y en T1 realizadas con gandolinio) a las 24 semanas del tratamiento 2. actividad y carga de la enfermedad, según las lesiones en T2: a) número de nuevas lesiones T2 a 48 semanas b) variación de la carga de la enfermedad a las 48 semanas	1. A)0.52/escaner B)0.33/escáner 2 a) A)2.4/1.(media/medi ana) B)1.5/1 b)A)-2% B)-1.4%	1. 0.71/scanner 2 a) 3.2/1.5 (media/medi ana) b) +5.9%	1. A) y C) diferencia no significativa B) vs C) p=0.002 2 a) A) vs C) p=0.03 B) vs C) p=0.0005 b)A) vs C) p=0.0018 B) vs C) p=0.0058 NOTA: no hubo diferencias significativas cuando se comparan ambas dosis entre sí, tras 24 o 48 semanas de tratamiento
	A), B), C) administrados semanalmente SC durante 24 semanas , seguimiento 48 semanas					

SEGURIDAD:

Descripción de los efectos secundarios más significativos:

Los principales efectos asociados a la administración de IFN β son la aparición de cuadros pseudogripales, malestar, molestias gastrointestinales elevación de las transaminasa, leucopenias o reacciones locales en el punto de la administración Las reacciones en el punto de la administración son más frecuentes en el caso de IFN β -1b y con el empleo de la vía subcutánea.

Los cuadros pseudogripales están caracterizados por fiebre, cefaleas, mialgias, escalofríos y astralgias, que aparecen entre 2 y 6 horas tras la administración y remiten espontáneamente a las 24 horas. Esta reacción puede prevenirse con la administración de AINEs o paracetamol.

Ensayos clínicos que evalúen la seguridad:

Reacción adversa (RA)	Estudios que lo evalúan	Tipo de interferón	% RA grupo tratamiento	% RA grupo control	RR
cuadro pseudogripal	Paty 1993	IFNB-1b SC	48	28	1.70 (IC 95%:1.23-2.37, p=0.001)
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM			
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			
mialgias o astralgias	Paty 1993	IFNB-1b SC	26	13	1.93(IC95%:1.51-2.45, p<0 .001)
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM			
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			
fiebre	Paty 1993	IFNB-1b SC	28	14	2.01(IC95%:1.60-2.52, p<0 .001)
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM			
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			
fatiga	Jacobs 1996	IFNB-1a IM	17	12	1.37(IC95%:1.01-1.88, p=0.05)
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			

	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			
dolor de cabeza	Jacobs 1996	IFNB-1a IM	50	42	1.16(IC95%:1.02-1.33, p=0.02)
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			
Depresión	Paty 1993	IFNB-1b SC	16%		No diferencia entre grupo tratamiento /control
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM			
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			
reacciones locales en el punto de la administración	PRISMS 1997	IFNB-1a SC	62	14	5.57(IC95%:2.33-13.29, p<0.001)
	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			
	Paty 1993	IFNB-1b SC			
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM	10-15	10-15	
leucopenia	Paty 1993	IFNB-1b SC	6	0.6	6.47(IC95%:2.43-17.20, p<0.001)
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM			
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
linfopenia	Paty 1993	IFNB-1b SC	27	14	2.16(IC95%:1.01-4.64, p=0.05)
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
elevación de transaminasas (AST, ALT)	Paty 1993	IFNB-1b SC	4 (AST) 9(ALT)	1 (AST) 3(ALT)	AST:2.83(IC95%:1.14-7.06 p=0.03) ALT:3.57 (IC95%:1.98-6.43, p<0.001)
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM			
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			
Anticuerpos neutralizantes anti-IFNB	Paty 1993	IFNB-1b SC	20%	-	La inmunogenicidad de IFNB-1b es mayor que la de IFNB-1 ^a , al menos al comienzo del tratamiento. La formación de
	Jacobs 1996	IFNB-1a IM			
	PRISMS 1997	IFNB-1a SC			

	OWIMS 1999	IFNB-1a SC			anticuerpos aumenta con la frecuencia de administración y si se emplea vía SC
--	---------------	---------------	--	--	---

REVISIONES SISTEMÁTICAS

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Rice G PA 2001	Rice G PA, Incorvaia B, Murani L, Ebers G, Polmasn C, D'Amico R, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003.Oxford: Update Software.

Conclusiones de las revisiones sistemáticas:

Rice G PA 2001	La eficacia de los interferones sobre las exacerbaciones y progresión de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante es modesta tras uno o dos años de tratamiento
Galetta 2002	Los agentes inmunomoduladores tienen efectos similares. Avonex ha demostrado además que enlentece el deterioro cognitivo. El interferon beta 1b presenta una desventaja adicional y es la posibilidad de inmunogenicidad, lo cual ocurre de forma más frecuente con la administración subcutánea. Los diferentes interferones tienen un perfil similar de seguridad y tolerabilidad.

E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

ESTUDIOS COSTE-UTILIDAD

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Forbes 1999	Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. <i>BMJ</i> 1999; 319: 1529-1533
Kobelt 2000	Kobelt G, Johnson L, Heriksson F, Fredrikson S, Jonsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. <i>Int J Technol Asses Health Care</i> . 2000;16(3):768-80
Nicolson 1999	Nicolson T, Milne R. <i>Beta interferons (1a and 1b) in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis</i> . Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development, 1999. (Development and Evaluation Committee Report No 98.)
Parkin 1998	Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. <i>Health Technol Assess</i> 1998;2(4).

Coste por año de vida ajustado por calidad de interferones en esclerosis múltiple

Primer autor año	Fármaco	grupo de pacientes	Coste por QALY
Forbes (1999)	Interferon beta-1b	EM secundaria progresiva	£1 024 000
Nicholson (1999)	Interferon beta-1b	EM secundaria progresiva	£874 600
Otten (1998)	Interferon beta-1a	EM remitente recidivante	\$406 000-\$490 000
Parkin (1998)	Interferon beta-1a	EM remitente recidivante	£809 000
Nicholson (1999)	Interferon beta-1b	EM remitente recidivante	£2 038 400

Estos estudios poseen debilidad en el diseño y los modelos utilizados han sido cuestionados. Además se ha comprobado que el costo por QALY ganado se reduce a medida que se considera un horizonte de tiempo mayor. Por otro lado no se disponen de suficientes datos de efectividad a largo plazo, por lo que los supuestos en esos modelos son más frágiles.

COSTE ANUAL

	Betaferon® (Interferon beta 1b)	Avonex® (Interferon beta 1a)	Rebif 22® (Interferon beta 1a)	Rebif 44® (Interferon beta 1a)
Posología	1 vial cada 2 días	1 vial/semana	1 jeringa 3 veces/semana	1 jeringa 3 veces/semana
Envase	15 viales	4viales	12 jeringas	12 jeringas
Precio/envase (euros)	845,16	872,46	853,7	1.243.2536
Coste tratamiento/año (en euros)	10141,92	10469,52	10244.5	14.916

F. CONCLUSIÓN

El uso de interferon beta en la esclerosis múltiple tiene evidencias claras de efectividad, sobre todo en la forma clínica recaída-remisión, indicación para la que están registradas los tres productos autorizados. Han demostrado en ensayos clínicos un efecto beneficioso en distintos parámetros de la enfermedad.Reducen la discapacidad de los pacientes, la frecuencia de recaídas, la frecuencia de aparición de nuevas lesiones y mejoran algunos parámetros de Resonancia Magnética . Las aparentes diferencias entre los IFN β son la cantidad de fármaco administrado, la vía y frecuencia de administración. Sin embargo, esas diferencias no se traducen en variación en la reducción de recidivas.

Hasta el momento actual, no se han realizado estudios doble ciego que comparen la eficacia de las diferentes preparaciones de IFN β . Las sustanciales diferencias metodológicas de los estudios publicados (población de pacientes, duración, objetivos y definición de los parámetros de estudio), hacen muy difícil realizar comparaciones inter-estudios. Por lo cual no es posible extraer conclusiones definitivas acerca de la superioridad de uno respecto a otro a partir de los datos publicados.

Los diferentes interferones tienen un perfil similar de seguridad y tolerabilidad. La inmunogenicidad de IFNB-1b es mayor que la de IFNB-1a. Sin embargo, las diferencias entre los distintos IFN β pueden atenuarse en tratamientos crónicos y se ha descrito que tras el primer año de tratamiento las diferencias entre los niveles de anticuerpo no son significativas.

A pesar de las diferencias farmacocinéticas entre la administración IM o SC, las diferencias farmacodinámicas entre ambas vías son muy pequeñas.

A las dosis y frecuencias de administración autorizadas para el tratamiento de la EM con IFN β como principio activo tiene una eficacia muy similar, tanto en los parámetros clínicos como en los de Resonancia Magnética.

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía decide clasificar el fármaco en la **categoría C-2: Interferón beta 1a y 1b son alternativas terapéuticas equivalentes.**

Autor del informe: Rosa Ramos Guerrero
Residente de Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario Virgen del Rocío

Fecha de revisión: Abril 2003