



INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Interferón Beta
Indicación específica:	Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente
Institución que lo solicita:	EsSalud
Número de casos anuales:	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Interferón Beta 1A 132 mcg /1.5 ml sol. SC inyectable cartuchos pre llenados Interferón Beta 1B 250 mcg/ ml EV
Formulación solicitada	
Verificación de Registro Sanitario¹:	Interferón Beta 1A 132 mcg /1.5 ml sol 1 RS Interferón Beta 1B 250 mcg/ ml EV 1 RS
Alternativas en el PNUME²:	

III. Estrategia de búsqueda de información

Preguntas Clínicas

- De eficacia
¿En pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente el tratamiento con Interferón beta es más eficaz que los tratamientos convencionales?
- De seguridad
¿En pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente el tratamiento con Interferón beta es más seguro que los tratamientos convencionales?
- De gasto en medicamentos
¿En pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente el gasto de Interferón beta es menor que los tratamientos convencionales?

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2016.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso agosto 2016.



- De acceso libre
The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline,
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

IV. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del Sistema nervioso central (SNC) es una de las principales causas de discapacidad en los adultos jóvenes.³

La EM de acuerdo al curso de la enfermedad se puede presentar en las siguientes formas⁴

- EM Recurrente-Remitente o EM Remitente Recidivante (EMRR) que se presenta en la mayoría de los pacientes con EM (80%) y se caracteriza por ataques recurrentes de afecciones neurológicas focales agudas o exacerbaciones de las existentes (recaídas), seguida de una recuperación progresiva parcial o completa (remisión) o con secuelas y con un déficit residual después de su recuperación. No existe una progresión de la enfermedad durante esta fase
- EM Primaria Progresiva (EMPP) se caracteriza por la progresión de la enfermedad desde el inicio. Se presenta con mesetas ocasionales que permite pequeñas mejoras temporales.
- EM secundaria progresiva (EMSP) se caracteriza por un curso inicial de la enfermedad Recurrente Remitente seguida de progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones de menor importancia y mesetas.
- EM Progresiva-Recidivante (EMPR) se caracteriza por la progresión de la enfermedad desde el inicio, con claras recaídas agudas, con o sin recuperación completa. En este periodo la progresión continúa entre brotes de enfermedad

Las afecciones de EMRR son multifocales y se manifiestan clínicamente en una gama de síntomas sensoriomotoras, cerebelosas, visuales, esfinterianas, cognitivas y neuropsiquiátricas. Después de 10-20 años, la mitad de estos pacientes desarrollan la fase secundaria progresiva (EMSP), en la cual no se presentan recaídas y se caracteriza por una aceleración de la discapacidad por acumulación de problemas neurológicos irreversibles⁵.

³ Olek M, González-Scarano F, Dashe J. Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Uptodate Jan 10, 2017

⁴ Olek.M,Gonzales-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple esclerosis in adults. Uptodate 2014

⁵ Gasperini C, Ruggieri S, Chiara M, Pozzilli C. Advances in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis – critical appraisal of fingolimod. Therapeutics and Clinical Risk Management 2013;9 73–85



Una de las características de la EM es una alta variabilidad en el curso natural de la enfermedad mientras que en algunos pacientes a pesar de las recaídas, nunca experimentan discapacidad, en la mayoría se desarrolla en un grado e intervalo de tiempo variable. Las observaciones de Confavreux et al, el concepto de dos estadios en la progresión de la enfermedad (inflamación focal en estadio temprano y un segundo estadio con inflamación difusa y neurodegeneración), así como los datos recientes de Leray que confirman el tiempo para la acumulación de la discapacidad en EM, sugieren que una vez que se alcanza el umbral clínico de discapacidad irreversible, el avance de la enfermedad es inevitable.⁶

La discapacidad por lo general aumenta en la fase progresiva crónica, incluso en ausencia de nuevas lesiones en las imágenes de resonancia magnética (IRM) mejoradas con contraste.⁷

La progresión de la enfermedad en EM se mide por el grado de discapacidad mediante varias escalas, siendo la Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), la más usada y validada. La medida de la discapacidad mediante EDSS es frecuentemente un resultado

A continuación se muestra un esquema en el que se señala el tiempo ideal según el curso natural de EM para la administración de la terapia según Wingerchuk y Weinshenker (2016)⁸

⁶ Castrop F, Haslinger B, Hemmer B, and Buck D. Review of the pharmacoeconomics of early treatment of multiple sclerosis using interferon beta. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 1339–1349.

⁷ Castrop F, Haslinger B, Hemmer B, and Buck D. Review of the pharmacoeconomics of early treatment of multiple sclerosis using interferon beta. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 1339–1349.

⁸ Wingerchuk D, Weinshenker. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. : *BMJ* 2016;354:i3518

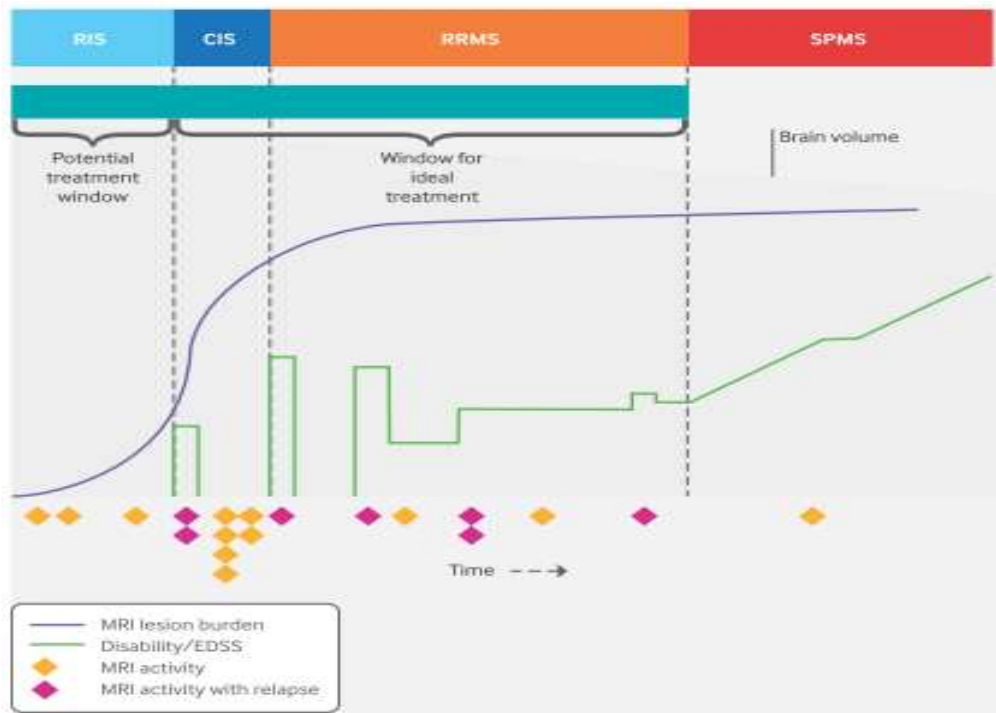


Fig 2 | Ideal timing of multiple sclerosis (MS) therapy and relation to disease course. Inflammatory (clinical relapses; magnetic resonance imaging (MRI) activity) and neurodegenerative (brain volume loss; progressive disability) aspects pertinent to relapsing MS are shown in this schematic. Brain volume decline begins even before clinical expression of disease and accumulation of most of inflammatory lesion burden. Disability can accrue in stepwise manner after relapses but steadily worsens as secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) is established; by this point, available therapies are ineffective. Gradient of shaded "window for ideal treatment" segment represents diminishing opportunity to establish effective therapy with increasing time from onset of clinically isolated syndrome (CIS) through relapsing-remitting phase. "Potential treatment window" represents preclinical treatment, a goal for future research initiatives. EDSS=Expanded Disability Status Scale; RIS=radiologically isolated syndrome; RRMS=relapsing-remitting multiple sclerosis

La Esclerosis Múltiple es considerada una enfermedad rara en algunos países. En nuestro país se ha reportado 20 casos anuales en el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas⁹ y en ESSALUD aproximadamente 68 casos.¹⁰

V. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la EM incluyen mejorar la velocidad de recuperación de los brotes, reducir el número de brotes o el número de lesiones en las IRM y tratar de retardar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la elección, el inicio de la terapia es controversial entre los profesionales de la salud.¹¹

Los medicamentos para el manejo de la EM se dividen generalmente en tres categorías: Inmunomoduladores, esteroides y medicamentos para el alivio de los síntomas relacionados con la EM, como fatiga o dolor y otros síntomas¹²

⁹ Solicitud para la inclusión Exclusión de un medicamento a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neurológicas. Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas-2017

¹⁰ Solicitud para la inclusión Exclusión de un medicamento a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neurológicas. ESSALUD-2017

¹¹ Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: A Review of Guidelines. 13 March 2013

¹² Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: A Review of Guidelines. 13 March 2013



- Los medicamentos inmunomoduladores (fármacos modificadores de la enfermedad) incluyen:¹³
 - Interferón beta:
 - interferón beta1a,
 - interferón beta1b,
 - peginterferón beta1a
 - Acetato de glatiramer
 - Inmunoglobulina intravenosa (IVIG)
 - Anticuerpos monoclonales:
 - ocrelizumab,
 - alemtuzumab,
 - daclizumab,
 - natalizumab ,
 - rituximab
 - Fingolimod
 - Teriflunomida
 - Fumarato de dimetilo
 - Algunos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y agentes antineoplásicos pueden tener beneficio para los pacientes con EM
 - Azatioprina puede reducir la tasa de recaída (AAN Nivel C), pero no hay evidencia sobre el efecto en la progresión de la discapacidad (AAN Nivel U)
 - Mitoxantrona
Probablemente reduce la tasa de recaída en pacientes con EM recidivante (AAN Nivel B), aunque la toxicidad potencial puede ser mayor que los beneficios clínicos en las primeras etapas de la enfermedad
Puede tener un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad (AAN Nivel C)
 - Metotrexato puede alterar favorablemente el curso de la enfermedad en pacientes con EM progresiva (AAN Nivel C)
- Los corticosteroides administrados intermitentes a largo plazo (altas dosis de metilprednisolona IV) podrían reducir el riesgo de progresión de la discapacidad a los 5 años en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (nivel 2 [nivel medio])

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) han aprobado 14 DMTs para EMRR

¹³ DynaMed Disease-modifying therapies formultiple sclerosis. Updated 2017 Jan 12 08:51:00 AM



Drug class	Approved drug(s)	Route of administration	Standard dose	Frequency	Key adverse effects	Monitoring requirements
Moderate efficacy or standard initial therapies						
Type I Interferons	Interferon beta-1a and Interferon beta-1b (4 drugs)	Subcutaneous or Intramuscular	Variable	Every other day to weekly	Flu-like symptoms, ISRs, transaminase elevation	LFTs, CBC
	Pegylated Interferon beta-1a	Subcutaneous		Every 2 weeks		
Random amino acid copolymer	Glatiramer acetate (2 drugs)	Subcutaneous	20 mg 40 mg	Daily Three times weekly	ISRs, systemic syndrome (flushing, chest pain, anxiety)	None
Pyrimidine synthesis Inhibitor	Teriflunomide	Oral	7 mg or 14 mg	Daily	Diarrhea, alopecia, hepatotoxicity, hypertension, peripheral neuropathy	Baseline tuberculosis test and pregnancy test; baseline and regular CBC, LFTs
Possible Nrf2 pathway activator and NfκB inhibitor	Dimethyl fumarate	Oral	240 mg	Twice daily	Flushing, gastrointestinal upset, lymphopenia, rare PML	Baseline and regular CBC with differential
Sphingosine-1-phosphate receptor modulator	Fingolimod	Oral	0.5 mg	Daily	First dose bradycardia, atrioventricular nodal blockade, VZV reactivation, macular edema, opportunistic infections, rare PML	Pre-treatment cardiac, VZV immunity, laboratory, and eye and skin examinations; on-treatment laboratory and ophthalmological assessment and skin examination
High efficacy or later line therapies						
Monoclonal antibody	Natalizumab	Intravenous	300 mg	Every 28 days	PML, infusion reactions	REMS program
Monoclonal antibody	Alemtuzumab	Intravenous	12 mg/m ²	5 infusions (year 1) and 3 infusions (year 2)	Autoimmune thyroid disease, ITP, Goodpasture's syndrome	REMS program; baseline and on-treatment monitoring of CBC, creatinine, and urinalysis (monthly) and thyroid function (quarterly); continue monitoring for 4 years after last infusion
Anthracenedione antineoplastic/general immunosuppressive	Mitoxantrone	Intravenous	12 mg/m ²	Every 3 months for maximum of 2 years	Cumulative dose dependent cardiomyopathy, acute leukemia (either may emerge post-treatment)	Regular echocardiography and CBC during and after treatment completion
Monoclonal antibody, anti-CD25 (anti-IL2-Rα)	Daclizumab	Subcutaneous	150 mg	Every 4 weeks	Transaminase elevation/severe liver injury; cutaneous reactions (sometimes severe), non-infectious colitis, lymphadenopathy, infection risk, depression	REMS program; baseline and on-treatment monitoring of liver function monthly before each dose and for 6 months after final dose

CBC—complete blood count; ISR—injection site reaction; IL2-Rα—interleukin-2 receptor-alpha; ITP—idiopathic thrombocytopenic purpura; LFT—liver function test; PML—progressive multifocal leukoencephalopathy; REMS—required event monitoring system; VZV—varicella zoster virus.

La eficacia y la seguridad de los tratamientos de los fármacos modificadores de la enfermedad disponibles, en comparación con otros comparadores activos, no están bien establecidas. La aparición de nuevos agentes orales e inyectables requiere considerar su lugar en la terapia, incluyendo el potencial para la terapia de combinación. Por lo tanto, es necesario realizar la comparabilidad clínica y costo-efectividad de los agentes modificadores de la enfermedad de RRMS disponibles y emergentes ya solos como en combinación.¹⁴

Medicamentos a evaluar

Interferón Beta

Descripción

Los interferones pertenecen a la familia de las citocinas, que son proteínas naturales. Los interferones tienen pesos moleculares comprendidos entre 15.000 y 21.000 daltons. Se han identificado tres clases principales de interferones, denominados alfa, beta y gamma. Estos interferones tienen actividades biológicas diferentes, aunque se solapan parcialmente.¹⁵

El interferón beta se obtiene mediante la tecnología de ADN recombinante de interferón beta humano y se encuentra disponible en las siguientes Formulaciones¹⁶

¹⁴ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b)

¹⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interferon Beta 1B 250 mcg/ml. Ficha Técnica.

¹⁶ DynaMed.



Interferón beta-1a

- No pegilado
 - Avonex puede ser titulado para alcanzar 30 mcg (6 millones de unidades) por vía intramuscular una vez por semana, administrado inicialmente como 7,5 mcg (semana 1) e incrementado en 7,5 mcg / semana hasta alcanzar una dosis de 30 mcg
 - Rebif puede ser titulado para alcanzar 22 mcg (6 millones de unidades) o 44 mcg (12 millones de unidades) subcutáneamente 3 veces por semana (al menos 48 horas de diferencia al mismo tiempo, preferiblemente a última hora de la tarde o por la noche), inicialmente como objetivo del 20% Dosis durante 2 semanas luego 50% de la dosis diana durante 2 semanas
- Pegilado.
 - Puede ser titulada para alcanzar 125 mcg por vía subcutánea cada 14 días, administrada inicialmente como 63 mcg por vía subcutánea el día 1, 94 mcg por vía subcutánea el día 15 y luego 125 mcg por vía subcutánea el día 29

Interferón beta 1B

- Betaseron y Extavia pueden ser titulados para alcanzar 0,25 mg (8 millones de unidades) por vía subcutánea cada dos días, inicialmente administrados como 0,0625 mg (2 millones de unidades) por dosis y aumentando en 0,0625 mg (2 millones Unidades) por dosis cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo.

En 1993 INF-beta 1b (Betaseron en USA y Betaferon en Europa) fue el primer medicamento modificador de la enfermedad aprobado para el tratamiento de EMRR, desde entonces presentaciones de INF-beta han estado disponibles para su uso clínico: INF-beta 1a intramuscular (im) o sub cutáneo (sc) (Avonex y Rebif, respectivamente). Hasta la actualidad numerosos ensayos clínicos randomizados han sido considerados como el estándar de oro (gold standard) para la evaluación de la eficacia de los medicamentos y han mostrado que el interferón beta reduce la frecuencia de las recaídas, progresión de la discapacidad y aparición de nuevas lesiones inflamatorias determinadas por imágenes de resonancia magnética (IRM), sin embargo los ECAs han tenido un seguimiento de solo 2-3años y sus extensiones hasta 5 años son enfocados sobre respuestas a corto término¹⁷

Características farmacocinéticas

Interferón Beta 1A 44 mcg¹⁸

- Absorción Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multiexponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif produce una exposición equivalente al interferón beta.
- Distribución Tras inyecciones subcutáneas repetidas de dosis de 22y 44 microgramos de Rebif se observaron, por regla general, concentraciones máximas al cabo de 8horas, si bien esto era muy variable.
- Eliminación Tras dosis subcutáneas repetidas en voluntarios sanos, los principales parámetros farmacocinéticos FC (AUCtau y Cmax) aumentaron proporcionalmente al aumento de la dosis desde 22microgramos hasta 44microgramos. La semivida aparente estimada es de 50a 60horas, lo que está de acuerdo con la acumulación

¹⁷ Drulovic J, Kostic J, Mesaros S, Dujmovic I, Stojisavljevic N. Interferon.beta and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery 115S (2013) S65–S69

¹⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interferon Beta 1A 44 mcg.Ficha Técnica.



observada tras dosis múltiples. Metabolismo Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

Interferón Beta 1 250 mcg/ml¹⁹

- Luego de la inyección subcutánea de 500 microgramos (16,0 millones de UI) de interferón beta-1b los valores máximos en el suero es de aproximadamente 40 UI/ml en el período de 1-8 horas
- Las tasas medias de aclaramiento sérico y los valores de las semividas de las fases de eliminación en suero se han estimado, a partir de varios estudios, en no más de 30 ml/min/kg y de 5 horas, respectivamente.
- Las inyecciones administradas en días alternos no dan lugar a elevación de la concentración sérica del fármaco y la farmacocinética no parece modificarse durante el tratamiento.
- La biodisponibilidad absoluta de interferón beta-1b en administración subcutánea es aproximadamente del 50%.

Mecanismo de acción

Interferón Beta 1A 44 mcg²⁰

El mecanismo de acción preciso en la esclerosis múltiple todavía se está investigando

Interferón Beta 1B 250 mcg/ml²¹

Los mecanismos mediante los cuales ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple aún no están totalmente aclarados. Sin embargo, se sabe que las propiedades modificadoras de respuesta biológica del interferón beta-1b están mediadas por sus interacciones con receptores celulares específicos que se localizan en la superficie de las células humanas.

Indicaciones

Interferón Beta 1A 44 mcg²²

Está indicado para el tratamiento de

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Interferón Beta 1B 250 mcg/ml²³

Está indicado para el tratamiento de:

- 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.

¹⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interferon Beta 1B 250 mcg/ml.Ficha Técnica.

²⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interferon Beta 1A 44 mcg.Ficha Técnica.

²¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interferon Beta 1B 250 mcg/ml.Ficha Técnica.

²² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interferon Beta 1A 44 mcg.Ficha Técnica.

²³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Interferon Beta 1B 250 mcg/ml.Ficha Técnica



- Pacientes con esclerosis múltiple remitente- recidivante y dos o más recaídas en los dos últimos años.
- Pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.

Recomendaciones en Sumarios

Uptodate²⁴

- Para los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), se recomienda iniciar la terapia con uno de los agentes modificadores de la enfermedad que se enumeran a continuación (Grado 1A):
 - Interferón intramuscular beta-1a, 30 mcg una vez por semana
 - Interferón beta-1a subcutáneo, 22 o 44 mcg tres veces a la semana
 - Interferón beta-1a pegilado subcutáneo, 125 mg una vez cada dos semanas
 - Interferón beta-1b subcutáneo, 0,25 mg (1 ml) cada dos días
 - Acetato de glatiramer subcutáneo, 20 mg al día
 - Natalizumab intravenoso, perfusión de 300 mg durante una hora cada cuatro semanas
 - Cápsulas de liberación retardada de fumarato de dimetilo oral, 120 mg dos veces al día durante una semana, luego 240 mg dos veces al día
 - Teriflunomida oral, comprimido de 7 o 14 mg una vez al día
- La elección inicial de un agente específico debe individualizarse según la actividad de la enfermedad, los valores y preferencias del paciente.

Recomendaciones en Guías de Práctica Clínicas²⁵

Existen diferencias en las recomendaciones de las GPC con respecto al uso de medicamentos modificadores de la enfermedad en el tratamiento de EMRR.

La Academia Americana de Neurología (AAN) establece que Interferón beta debe ser considerado para los pacientes

- Con alto riesgo para EM clínicamente definida
- Con EM recurrente-remitente
- Con MS secundaria progresiva que actualmente experimenta recaídas
- La eficacia para MS secundaria progresiva sin recaídas es incierta (AAN Nivel U)

Asociación de Neurólogos Británicos

Después de analizar la evidencia, sobre el uso de fármacos modificadores de la enfermedad en el tratamiento de la EM se sostiene lo siguiente

- Todos los tratamientos modificadores de la enfermedad autorizados para la EM: beta interferones, acetato de glatiramer, fingolimod, teriflunomida, Fumarato de dimetilo, natalizumab y alemtuzumab, reducen la tasa de recaída y la acumulación de lesiones en las IRM en EM recidivante-remitente varían en diversos grados.
- Son relativamente pocos los ensayos de comparación, y así la información sobre la eficacia comparativa suele ser inferencial. Debe tomarse con cuidado los resultados de las comparaciones directas entre estudios de los medicamentos desde que los ensayos pivotaes se habría realizado en diferentes tiempos y

²⁴ Olek M, González-Scarano F, Dashe J. Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Uptodate Jan 10, 2017

²⁵ DynaMed. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Updated 2017 Jan 12 08:51:00 AM



- existen factores de confusión (conocidos y desconocidos), grupos de control por Ejemplo, que pueden diferir notablemente entre los estudios.
- Estos siete medicamentos pueden dividirse en dos grandes clases: fármacos de Eficacia (reducción media de la recaída en el rango de 30-50%) que incluyen los interferones beta, glatirámico, teriflunomida, Fumarato de dimetilo y fingolimod; y fármacos de alta eficacia (reducción media de recaídas sustancialmente más del 50%), alemtuzumab y natalizumab, sin embargo el perfil de eventos adversos varían considerablemente entre los fármacos.
 - La mitoxantrona tiene efectos adversos significativos y no es superior en eficacia a los nuevos fármacos de Alta eficacia. No está autorizada para MS en el Reino Unido, pero todavía se utiliza fuera de etiqueta.

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) en su GPC Beta interferón y acetato de glatiramer para el tratamiento de la esclerosis múltiple establece lo siguiente (2012)²⁶

"En base al balance de eficacia clínica y de costo ni el interferón beta ni acetato de glatiramer se recomienda para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS) en el NHS en Inglaterra y Gales"

En el 2014 NICE publicó otra GPC ²⁷sobre diagnóstico y manejo de esclerosis múltiple en pacientes de 18 y adultos con la finalidad mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos con esclerosis múltiple mediante la promoción del manejo de los síntomas y tratamiento eficaz de la recaída. La directriz no cubre los tratamientos modificadores de la enfermedad. Estos están cubiertos por las evaluaciones de tecnología en la página de esclerosis múltiple del sitio web de NICE entre ellos las GPC publicada en el 2002 mencionada anteriormente.

La Agencia de Canadiense de evaluación de tecnologías Sanitarias CADTH (2013) realizó un resumen de las recomendaciones de las Guías para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple que se muestran en el siguiente cuadro²⁸

²⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Beta interferon and glatiramer for the treatment of multiple sclerosis. 23 January 2002

²⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management Multiple sclerosis in adults: management.2014

²⁸ Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: A Review of Guidelines. 13 March 2013

**APPENDIX 5: Summary of Guidelines and Recommendations**

Guideline Society, First Author, Publication, Year	Recommendations
Multiple Sclerosis Think Tank Laplaud et al. (2012) ⁵ France	<ul style="list-style-type: none"> • "When treatment for MS relapse is required, it should include high doses of intravenous (IV) corticosteroids (if not contraindicated) for a short duration (for example, methylprednisolone 500 mg to 1 g per day 3 to 5 days) (grade A) • When the IV route cannot be used, oral treatment with the same dose and same duration is advised (for example, methylprednisolone 500 mg to 1 g per day 3 to 5 days) (relative professional agreement) • For severe relapse with insufficient clinical improvement after well-conducted IV drug treatment, 5 to 7 plasma exchanges can be done at a rate of one exchange every 2 days (grade C) • There are no indications for using IV immunoglobulins in the treatment of MS relapses (relative professional agreement) • Rehabilitation adapted to the disability resulting from the relapse should be instituted as soon as possible (relative professional agreement),"p.430-431
Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the AAN (Cortese et. al, 2011) ⁶	<ul style="list-style-type: none"> • " Plasmapheresis should be considered for the adjunctive treatment of exacerbations in relapsing forms of MS (Level B). • " Plasmapheresis may be considered in the treatment of fulminant CNS demyelinating diseases that fail to respond to high-dose corticosteroid treatment (Level C). • Plasmapheresis should not be offered for chronic progressive or secondary progressive MS (Level A)." p. 297
Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the AAN (Goodin et al., 2008) ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • "Because of the possibility that natalizumab therapy may be responsible for the increased risk of PML, it is recommended that natalizumab be reserved for use in selected patients with relapsing remitting disease who have failed other therapies either through continued disease activity or medication intolerance, or who have a particularly aggressive initial disease course. • Similarly, because combination therapy with IFN^β and natalizumab may increase the risk of PML, it should not be used." p.771
AAN= American Academy of Neurology; MS= multiple sclerosis; IFN^β=interferon beta; IV= intravenous; PML= progressive multifocal leukoencephalopathy;	

VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Revisiones Sistemáticas y metaanálisis

- Cochrane (2015)²⁹ realizó una Revisión Sistemática con la finalidad de comparar el beneficio y la aceptabilidad de los fármacos usados en el tratamiento de SMRR que incluyeron: interferón beta1b, interferón beta-1a Rebif, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomide, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, interferon beta-1a pegilado, daclizumab, laquinimod, azatioprina e inmunoglobulinas. Además de acuerdo con su beneficio y aceptabilidad proporcionar un ranking de estos tratamientos. Las medidas de resultados primarios fueron: beneficio de las terapias determinado mediante las tasas de recaídas, empeoramiento de la discapacidad y la aceptabilidad (número de pacientes que se retiraron debido a efectos adversos). La medida de resultado secundario fue el número total de eventos serios. Los principales resultados fueron los siguientes:
 - Se incluyeron 39 estudios en esta revisión, con 25113 participantes. La mayoría de los ensayos incluidos fueron estudios a corto plazo, con una duración media

²⁹ Tramacerel, Del Giovane C, Salanti G, D'AmicoR, FilippiniG. Immunomodulators and immuno suppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.



- de 24 meses. Veinticuatro estudios (60%) fueron controlados con placebo y 15 (40%) fueron cabeza a cabeza.
- Se realizó un metanálisis en red que mostró el efecto protector contra la recurrencia de recaídas en EMRR durante los primeros 24 meses de tratamiento de alemtuzumab, mitoxantrona, natalizumab y el fingolimod que superaron a otros fármacos.
 - El fármaco más efectivo fue alemtuzumab (RR versus placebo 0,46, intervalo de confianza del 95% [IC] 0,38 a 0,55, superficie bajo la curva de acumulación de la respuesta (SUCRA) 96%, calidad moderada), seguido de mitoxantrona (RR 0,47; % IC 0,27 a 0,81, SUCRA 92%, evidencia de muy baja calidad), natalizumab (RR 0,56, IC del 95% 0,47 a 0,66, SUCRA 88%, evidencia de alta calidad) y fingolimod (RR 0,72; IC del 95%: 0,64 a 0,81; SUCRA 71%, evidencia de calidad moderada).
 - El empeoramiento de la discapacidad se basó en un marcador sustituto, definido como empeoramiento irreversible confirmado a los tres meses de seguimiento, medido durante los primeros 24 meses en la mayoría de los estudios incluidos.
 - Las comparaciones directas e indirectas revelaron que los tratamientos más eficaces fueron mitoxantrona (RR frente a placebo 0,20, IC 95% 0,05 a 0,84, SUCRA 96%, evidencia de baja calidad), alemtuzumab (RR 0,35, IC del 95% 0,26 a 0,48, SUCRA 94%, evidencia de baja calidad) y natalizumab (RR 0,64, IC del 95%: 0,49 a 0,85, SUCRA: 74%, evidencia de calidad moderada).
- En la siguiente tabla se muestra la sinopsis realizada por JAMA Clinical Evidence en la que se resumen los resultados de esta Revisión Sistemática a las 24 semanas de seguimiento.

Figure. Assessment of Associations of Immunotherapies With Benefit in Patients With Relapsing-Remitting MS

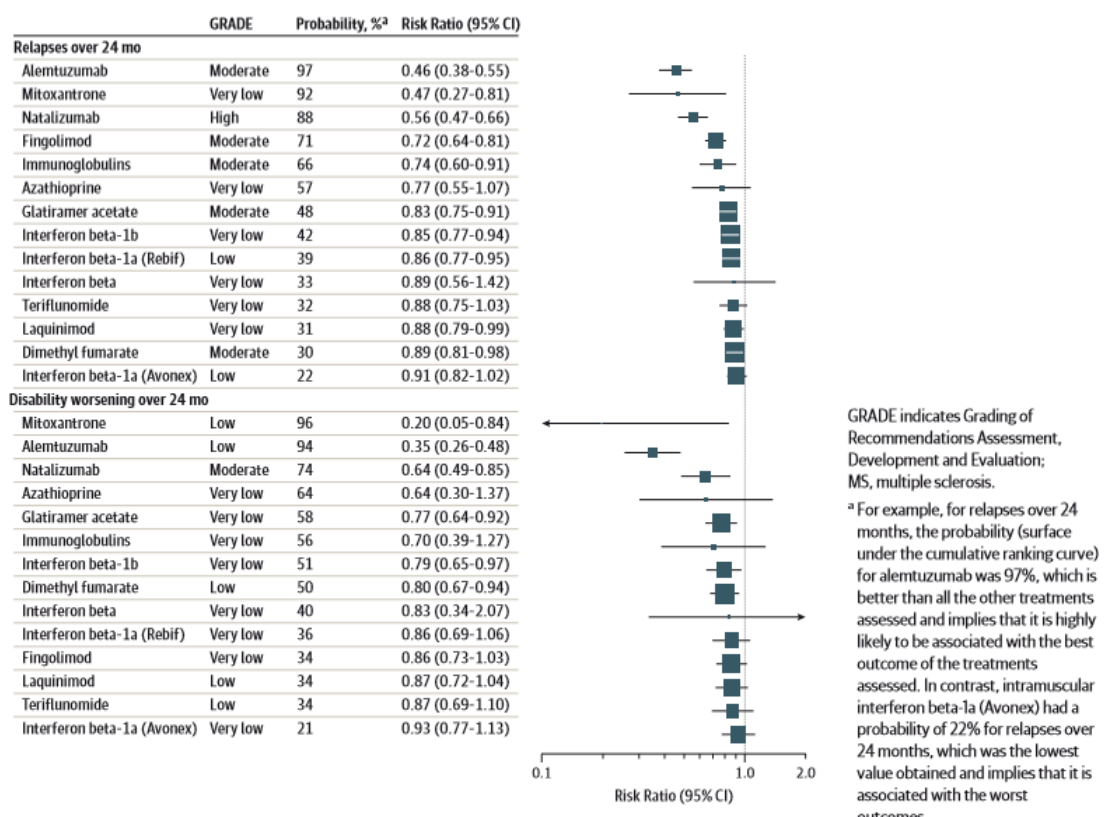




Figure 7. Network meta-analysis (NMA) estimates of treatment benefit (lower triangle) and acceptability (upper triangle) over 12 months for each comparison: relapses and treatment discontinuation due to adverse events (AEs) over 12 months. Drugs are reported in order of primary benefit ranking. Comparisons should be read from left to right. The estimate (risk ratio, RR) is located at the intersection of the column-defining treatment and the row-defining treatment. A RR value below 1 favours the column-defining treatment for lower triangle, and the row-defining treatment for upper triangle. To obtain RRs for comparisons in the opposing direction, reciprocals should be taken. Significant results are bolded and underscored. Alemtuz: alemtuzumab; Avonex: interferon beta-1a (Avonex); Aza: azathioprine; Betaseron: interferon beta-1b (Betaseron); Dacliz: daclizumab; Dimethyl: dimethyl fumarate; Fingolim: fingolimod; Glatir: glatiramer acetate; IFNβ: interferons beta; Immunogl: immunoglobulins; Mitoxan: mitoxantrone; Nataliz: natalizumab; PegIFNβ: pegylated interferon beta-1a; Rebif: interferon beta-1a (Rebif); Terifl: teriflunomide.

Mitoxan	13.63 (0.71-262.08)	6.40 (0.36-115.00)	1.69 (0.05-56.57)	8.22 (0.47-144.49)	4.31 (0.14-134.83)	5.70 (0.31-106.09)	7.88 (0.45-136.72)	3.75 (0.10-140.24)	6.15 (0.34-112.61)	5.81 (0.33-100.89)	7.58 (0.43-134.27)	7.23 (0.41-127.15)	6.87 (0.38-123.40)	9.82 (0.57-168.84)
0.56 (0.13-2.46)	Alemtuz	0.47 (0.18-1.21)	0.12 (0.01-1.13)	0.60 (0.28-1.29)	0.32 (0.04-2.58)	0.42 (0.16-1.10)	0.58 (0.26-1.30)	0.27 (0.03-2.68)	0.45 <u>(0.26-0.77)</u>	0.43 <u>(0.18-0.99)</u>	0.56 (0.23-1.38)	0.53 (0.22-1.28)	0.50 (0.20-1.30)	0.72 (0.32-1.61)
0.31 (0.07-1.33)	0.55 <u>(0.36-0.84)</u>	Nataliz	0.26 (0.03-2.19)	1.28 (0.70-2.37)	0.67 (0.09-4.99)	0.89 (0.38-2.06)	1.23 (0.71-2.13)	0.58 (0.06-5.83)	0.96 (0.44-2.10)	0.91 (0.52-1.59)	1.18 (0.62-2.26)	1.13 (0.61-2.10)	1.07 (0.53-2.18)	1.53 (0.93-2.53)
0.31 (0.06-1.56)	0.55 (0.24-1.24)	1.00 (0.45-2.25)	Aza	4.86 (0.60-39.05)	2.35 (0.15-42.94)	3.37 (0.39-29.27)	4.66 (0.59-36.76)	2.21 (0.90-5.45)	3.63 (0.43-30.90)	3.43 (0.43-27.15)	4.48 (0.55-36.39)	4.27 (0.53-34.38)	4.06 (0.49-33.61)	5.80 (0.74-45.25)
0.26 (0.06-1.10)	0.46 <u>(0.33-0.65)</u>	0.84 (0.60-1.17)	0.84 (0.39-1.83)	Glatir	0.32 (0.07-3.76)	0.69 (0.38-1.28)	0.96 (0.68-1.35)	0.46 (0.05-4.41)	0.75 (0.44-1.28)	0.71 (0.46-1.09)	0.92 (0.54-1.58)	0.88 (0.53-1.46)	0.84 (0.46-1.53)	1.19 (0.84-1.70)
0.28 (0.06-1.34)	0.50 <u>(0.26-0.98)</u>	1.09 (0.56-2.10)	0.92 (0.35-2.41)	1.09 (0.59-2.04)	Immunogl	1.32 (0.17-10.31)	1.83 (0.26-12.88)	0.87 (0.04-16.86)	1.43 (0.19-10.87)	1.35 (0.19-9.51)	1.76 (0.24-12.77)	1.68 (0.23-12.06)	1.59 (0.22-11.81)	2.28 (0.33-15.84)
0.25 (0.06-1.07)	0.44 <u>(0.32-0.62)</u>	0.81 (0.58-1.15)	0.81 (0.37-1.78)	0.97 (0.81-1.15)	0.88 (0.47-1.66)	Betaseron	1.38 (0.70-2.72)	0.66 (0.06-6.84)	1.08 (0.48-2.42)	1.02 (0.50-2.09)	1.33 (0.60-2.93)	1.27 (0.59-2.71)	1.21 (0.54-2.71)	1.72 (0.88-3.38)
0.25 (0.06-1.06)	0.44 <u>(0.31-0.63)</u>	0.81 (0.58-1.12)	0.81 (0.37-1.76)	0.96 (0.78-1.19)	0.88 (0.47-1.63)	0.99 (0.78-1.26)	Dimethyl	0.48 (0.05-4.53)	0.78 (0.43-1.43)	0.74 (0.53-1.03)	0.96 (0.60-1.53)	0.92 (0.60-1.40)	0.87 (0.51-1.50)	1.25 (1.00-1.56)
0.24 (0.04-1.30)	0.42 (0.16-1.10)	0.77 (0.30-1.99)	0.77 (0.47-1.27)	0.92 (0.36-2.31)	0.84 (0.28-2.48)	0.95 (0.37-2.40)	0.95 (0.38-2.40)	IFNβ	1.64 (0.16-16.76)	1.55 (0.16-14.81)	2.02 (0.21-19.80)	1.93 (0.20-18.73)	1.83 (0.18-18.27)	2.62 (0.28-24.71)
0.23 <u>(0.05-0.99)</u>	0.41 <u>(0.32-0.52)</u>	0.75 (0.53-1.07)	0.75 (0.34-1.65)	0.89 (0.70-1.13)	0.82 (0.43-1.53)	0.92 (0.73-1.16)	0.93 (0.71-1.20)	0.97 (0.38-2.47)	Rebif	0.94 (0.49-1.81)	1.23 (0.59-2.56)	1.18 (0.58-2.38)	1.12 (0.51-2.43)	1.60 (0.87-2.92)
0.23 <u>(0.05-0.98)</u>	0.41 <u>(0.28-0.59)</u>	0.75 (0.54-1.04)	0.75 (0.34-1.62)	0.89 (0.69-1.14)	0.81 (0.44-1.51)	0.92 (0.71-1.19)	0.92 (0.73-1.17)	0.97 (0.38-2.43)	1.00 (0.75-1.31)	Fingolim	1.31 (0.81-2.11)	1.24 (0.80-1.94)	1.18 (0.68-2.07)	1.69 <u>(1.32-2.17)</u>
0.23 <u>(0.05-0.98)</u>	0.40 <u>(0.27-0.60)</u>	0.74 (0.51-1.06)	0.74 (0.33-1.63)	0.88 (0.65-1.18)	0.80 (0.42-1.52)	0.91 (0.67-1.24)	0.91 (0.68-1.22)	0.96 (0.37-2.44)	0.98 (0.72-1.35)	0.99 (0.74-1.32)	Terifl	0.95 (0.55-1.65)	0.91 (0.48-1.73)	1.29 (0.86-1.95)
0.23 <u>(0.05-0.98)</u>	0.41 <u>(0.28-0.58)</u>	0.74 (0.53-1.04)	0.74 (0.34-1.62)	0.88 (0.68-1.15)	0.81 (0.43-1.50)	0.91 (0.69-1.20)	0.92 (0.72-1.18)	0.96 (0.38-2.43)	0.99 (0.75-1.31)	1.00 (0.77-1.28)	1.01 (0.75-1.36)	Laquin	0.95 (0.58-1.56)	1.36 (0.94-1.96)
0.21 <u>(0.05-0.91)</u>	0.38 <u>(0.26-0.54)</u>	0.69 <u>(0.49-0.97)</u>	0.69 (0.32-1.51)	0.82 (0.63-1.08)	0.75 (0.40-1.40)	0.85 (0.64-1.13)	0.85 (0.66-1.10)	0.90 (0.35-2.27)	0.92 (0.70-1.21)	0.93 (0.71-1.21)	0.94 (0.69-1.27)	0.93 (0.74-1.17)	Avonex	1.43 (0.87-2.35)
0.20 <u>(0.05-0.84)</u>	0.35 <u>(0.26-0.48)</u>	0.64 <u>(0.49-0.85)</u>	0.64 (0.30-1.37)	0.77 <u>(0.64-0.92)</u>	0.70 (0.39-1.27)	0.77 <u>(0.65-0.97)</u>	0.80 <u>(0.67-0.94)</u>	0.83 (0.34-2.07)	0.86 (0.69-1.06)	0.86 (0.73-1.03)	0.87 (0.69-1.10)	0.87 (0.72-1.04)	0.93 (0.77-1.13)	Placebo

Figure 8. Network meta-analysis (NMA) estimates of treatment benefit (lower triangle) and acceptability (upper triangle) over 24 months for each comparison: relapses and treatment discontinuation due to adverse events (AEs) over 24 months. Drugs are reported in order of primary benefit ranking. Comparisons should be read from left to right. The estimate (risk ratio, RR) is located at the intersection of the column-defining treatment and the row-defining treatment. A RR value below 1 favours the column-defining treatment for lower triangle, and the row-defining treatment for upper triangle. To obtain RRs for comparisons in the opposing direction, reciprocals should be taken. Significant results are bolded and underscored. Alemtuz: alemtuzumab; Avonex: interferon beta-1a (Avonex); Aza: azathioprine; Betaseron: interferon beta-1b (Betaseron); Dimethyl: dimethyl fumarate; Fingolim: fingolimod; Glatir: glatiramer acetate; IFNβ: interferons beta; Immunogl: immunoglobulins; Laquin: laquinimod; Mitoxan: mitoxantrone; Nataliz: natalizumab; Rebif: interferon beta-1a (Rebif); Terifl: teriflunomide.



Alemtuz	0.07 (0.00-1.41)	0.47 (0.18-1.21)	0.43 (0.18-0.99)	0.32 (0.04-2.58)	0.12 (0.01-1.13)	0.60 (0.28-1.29)	0.42 (0.16-1.10)	0.44 (0.26-0.77)	0.27 (0.03-2.98)	0.56 (0.23-1.38)	0.53 (0.22-1.28)	0.58 (0.26-1.30)	0.50 (0.20-1.30)	0.72 (0.32-1.61)
0.99 (0.56-1.75)	Mitoxan	6.40 (0.36-115.00)	5.81 (0.33-100.89)	4.31 (0.14-114.83)	1.69 (0.05-56.57)	8.22 (0.47-144.49)	5.70 (0.31-106.09)	6.15 (0.34-112.61)	3.75 (0.10-140.24)	7.58 (0.43-134.27)	7.23 (0.41-117.15)	7.88 (0.45-136.72)	6.87 (0.38-123.40)	9.82 (0.57-168.84)
0.83 (0.64-1.07)	0.84 (0.47-1.49)	Nataliz	0.91 (0.52-1.59)	0.67 (0.09-4.99)	0.26 (0.03-2.19)	1.28 (0.70-2.37)	0.89 (0.38-2.06)	0.96 (0.44-2.10)	0.38 (0.06-5.83)	1.18 (0.62-2.26)	1.13 (0.61-2.10)	1.23 (0.71-2.13)	1.07 (0.53-2.18)	1.53 (0.93-2.53)
0.64 (0.51-0.79)	0.63 (0.37-1.14)	0.77 (0.63-0.95)	Fingolim	0.74 (0.11-5.25)	0.29 (0.04-2.31)	1.42 (0.92-2.18)	0.98 (0.48-2.02)	1.06 (0.55-2.04)	0.65 (0.07-6.17)	1.31 (0.81-2.11)	1.24 (0.80-1.94)	1.36 (0.97-1.90)	1.18 (0.69-2.07)	1.69 (1.32-2.17)
0.63 (0.47-0.83)	0.64 (0.35-1.14)	0.76 (0.57-1.00)	0.98 (0.77-1.25)	Immunogl	0.39 (0.02-6.62)	1.91 (0.27-13.69)	1.32 (0.17-10.31)	1.43 (0.19-10.87)	0.87 (0.04-16.86)	1.76 (0.24-12.77)	1.68 (0.23-12.06)	1.83 (0.26-12.88)	1.59 (0.22-11.81)	2.28 (0.33-15.84)
0.60 (0.41-0.89)	0.61 (0.32-1.16)	0.73 (0.50-1.06)	0.94 (0.66-1.35)	0.96 (0.65-1.44)	Aza	4.86 (0.60-39.05)	3.37 (0.39-29.27)	3.63 (0.43-30.90)	2.21 (0.90-5.45)	4.48 (0.55-36.39)	4.27 (0.53-34.38)	4.66 (0.59-36.76)	4.06 (0.49-33.61)	3.80 (0.74-45.25)
0.56 (0.46-0.67)	0.56 (0.32-0.88)	0.67 (0.55-0.82)	0.87 (0.75-1.01)	0.89 (0.70-1.12)	0.92 (0.65-1.31)	Glatir	0.69 (0.38-1.28)	0.75 (0.44-1.28)	0.46 (0.05-4.41)	0.92 (0.54-1.58)	0.88 (0.53-1.46)	0.96 (0.68-1.35)	0.84 (0.46-1.53)	1.19 (0.84-1.70)
0.54 (0.45-0.65)	0.55 (0.32-0.96)	0.65 (0.53-0.80)	0.65 (0.72-0.98)	0.86 (0.69-1.09)	0.90 (0.63-1.28)	0.90 (0.88-1.08)	0.97 (0.88-1.08)	0.66 (0.48-2.42)	1.08 (0.06-6.84)	1.33 (0.60-2.93)	1.27 (0.59-2.71)	1.38 (0.70-2.72)	1.21 (0.54-2.71)	1.72 (0.88-3.38)
0.54 (0.46-0.62)	0.55 (0.31-0.95)	0.65 (0.53-0.80)	0.64 (0.72-0.98)	0.86 (0.68-1.09)	0.89 (0.63-1.27)	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.89-1.11)	0.61 (0.06-6.22)	1.23 (0.59-2.56)	1.18 (0.58-2.38)	1.26 (0.70-2.35)	1.26 (0.51-2.43)	1.12 (0.87-2.92)	1.60
0.62 (0.31-0.85)	0.52 (0.26-1.07)	0.62 (0.38-1.03)	0.81 (0.50-1.31)	0.83 (0.49-1.38)	0.86 (0.62-1.18)	0.93 (0.58-1.50)	0.95 (0.59-1.54)	0.96 (0.60-1.55)	IFM6	2.02 (0.21-19.80)	1.93 (0.20-18.73)	2.10 (0.22-20.06)	1.88 (0.18-18.27)	2.62 (0.28-24.71)
0.62 (0.41-0.67)	0.62 (0.30-0.93)	0.62 (0.50-0.80)	0.62 (0.58-0.99)	0.83 (0.64-1.09)	0.87 (0.60-1.27)	0.94 (0.79-1.14)	0.97 (0.81-1.16)	0.97 (0.81-1.18)	1.01 (0.62-1.67)	Terifl	0.95 (0.55-1.65)	1.04 (0.65-1.66)	0.91 (0.48-1.75)	1.29 (0.86-1.95)
0.62 (0.42-0.65)	0.63 (0.30-0.93)	0.63 (0.51-0.78)	0.62 (0.59-0.96)	0.83 (0.66-1.06)	0.87 (0.61-1.23)	0.94 (0.81-1.10)	0.96 (0.83-1.12)	0.97 (0.83-1.14)	1.01 (0.63-1.64)	1.00 (0.82-1.20)	Laquin	1.09 (0.71-1.67)	0.95 (0.58-1.56)	1.36 (0.94-1.96)
0.62 (0.42-0.64)	0.63 (0.30-0.92)	0.63 (0.51-0.77)	0.61 (0.70-0.94)	0.83 (0.66-1.05)	0.86 (0.61-1.22)	0.93 (0.83-1.05)	0.96 (0.84-1.05)	0.96 (0.84-1.11)	1.00 (0.63-1.61)	0.99 (0.83-1.19)	0.99 (0.86-1.16)	Dimethyl	0.87 (0.51-1.50)	1.25 (1.00-1.56)
0.61 (0.41-0.62)	0.61 (0.29-0.89)	0.61 (0.50-0.75)	0.79 (0.58-0.92)	0.81 (0.64-1.02)	0.84 (0.59-1.19)	0.91 (0.79-1.05)	0.93 (0.81-1.06)	0.94 (0.81-1.09)	0.98 (0.61-1.59)	0.96 (0.80-1.17)	0.97 (0.84-1.11)	0.97 (0.84-1.12)	Avonex	1.43 (0.87-2.35)
0.46 (0.38-0.55)	0.47 (0.27-0.81)	0.56 (0.47-0.66)	0.72 (0.54-0.91)	0.74 (0.60-0.91)	0.77 (0.55-1.07)	0.83 (0.75-0.91)	0.85 (0.77-0.94)	0.86 (0.77-0.95)	0.89 (0.56-1.42)	0.88 (0.75-1.03)	0.88 (0.79-0.99)	0.89 (0.81-0.98)	0.91 (0.82-1.02)	Placebo

Los autores de esta revisión establecieron las siguientes conclusiones:

- Se justifica una interpretación conservadora de estos resultados, ya que la mayoría de los tratamientos incluidos se han evaluado en pocos ensayos. El enfoque GRADE recomienda proporcionar implicaciones para la práctica basadas en pruebas de moderada a alta calidad. Nuestra revisión muestra que el alemtuzumab, el natalizumab y el fingolimod son las mejores opciones para prevenir recaídas clínicas en las personas con EMRR, pero esta evidencia se limita a los primeros 24 meses de seguimiento.
- Para evitar el empeoramiento de la discapacidad a corto plazo (24 meses), sólo natalizumab muestra un efecto beneficioso sobre la base de pruebas de calidad moderada (todas las demás estimaciones se basaron en pruebas de baja a muy baja calidad).
- En la actualidad, por lo tanto, existen pruebas insuficientes para evaluar los tratamientos para la prevención del empeoramiento irreversible de la discapacidad.
- Otras dos preocupaciones principales que deben ser consideradas: en primer lugar, el beneficio de todos estos tratamientos más allá de dos años es incierto y este es un tema relevante para una enfermedad con una duración de 30 a 40 años; en segundo lugar, los ensayos a corto plazo proporcionan datos de seguridad escaso y mal informado y no proporcionan pruebas útiles para obtener un perfil de riesgo confiable de los tratamientos. Con el fin de proporcionar información a largo plazo sobre la seguridad de los tratamientos incluidos en esta revisión, será necesario evaluar también los estudios no aleatorios y los informes post-comercialización publicados por las agencias reguladoras.
- Finalmente, más del 70% de los estudios incluidos en esta revisión fueron patrocinados por compañías farmacéuticas y esto puede haber influido en los resultados.
- Tres necesidades que la agenda de investigación debe abordar: primero, serían útiles los ensayos aleatorios de comparaciones directas entre agentes activos, evitando estudios controlados con placebo; en segundo lugar, el seguimiento de las



cohortes del estudio original debería ser obligatorio y en tercer lugar, se necesitan más estudios para evaluar el beneficio y la seguridad a medio y largo plazo de las inmunoterapias y la seguridad comparativa de los diferentes agentes.

- La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH)³⁰ realizó una Revisión sistemática con la finalidad de evaluar comparativamente los resultados clínicos y el costo-efectividad de las terapias farmacológicas para el tratamiento de la EMRR. Para esta revisión se seleccionaron estudios controlados aleatorios (ECA) de agentes modificadores de la enfermedad pre-especificados en EMRR publicados en la base de datos electrónicas, literatura gris y consulta con partes interesadas. Las terapias farmacológicas incluyeron interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, natalizumab, fingolimod, fumarato de dimetilo, teriflunomida y alemtuzumab. La medida de los resultados fueron recaída, discapacidad, cambios en la imagen de resonancia magnética (RM), calidad de vida, mortalidad, eventos adversos, eventos adversos graves y retiro debido a eventos adversos. Se realizaron metaanálisis directos en parejas para todos los resultados en los que la heterogeneidad estadística se consideró suficientemente baja, y comparaciones indirectas mediante metanálisis en red para obtener resultados para los que se disponía de datos suficientes para formar redes estables. Se evaluó específicamente, la tasa de recaída anualizada (ARR) y la proporción de pacientes con progresión sostenida de la discapacidad. Se desarrolló un modelo económico de costo-utilidad. Los resultados fueron los siguientes:
 - Comparaciones directas
 - Tasa de recaída anualizada
Todos los tratamientos activos (excepto el alemtuzumab e interferón beta-1a de 60 mcg, para los que no hubo ensayos controlados con placebo) en comparación con placebo, dieron como resultado tasas anuales de recaídas (ARRs) estadísticamente más bajas que oscilaron entre 0,32 (IC 95% 0,27- 0,37) para natalizumab y 0,81 (IC 95% 0,67, 0,96) para el interferón beta-1a de 30 mcg.
Entre las comparaciones activas, las ARR fueron estadísticamente más bajas para interferón beta-1b 250 mcg (0,69 IC 95% 0,54 a 0,87)], interferón beta-1a 44 mcg (0,76 IC 95% 0,59 a 0,98) y fingolimod (0,49 IC 95% 0,38 a 0,63) en comparación con interferón beta-1a 30 mcg.
Las ARR fueron estadísticamente más bajas para el alemtuzumab de 12 mg (0,44 IC 95% 0,34 a 0,55) así como de 24 mg (0,22 IC 95% 0,14 a 0,35) en comparación con interferón beta-1a de 44 mcg y para fumarato de dimetilo (0,76 [0,62-0,93) en comparación con acetato de glatiramer.
 - Progresión sostenida de discapacidad
En comparación con el placebo, todos los tratamientos activos mostraron un menor riesgo numérico de progresión sostenida de discapacidad, pero los resultados sólo fueron estadísticamente significativos para el interferón beta-1a (44 mcg y 30 mcg), natalizumab, fingolimod, teriflunomida 14 mg y fumarato de dimetilo; El riesgo relativo (IC del 95%) para estos agentes varió de 0,59 (0,46 a 0,75) para el natalizumab a 0,74 (0,57 a 0,96) para la teriflunomida 14 mg.
Entre las comparaciones de los tratamientos activos, el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad fue estadísticamente menor para el alemtuzumab tanto para 12 mg (0,59 [0,40 a 0,86]) como a 24 mg (0,42 [0,21 a 0,84]) en

³⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b).



comparación con el interferón beta-1a 44 mcg, Beta-1b 250 mcg (0,44 [0,2 a 0,80]) en comparación con el interferón beta1a de 30 mcg.

- En sólo dos ensayos se informaron hallazgos relacionados con la calidad de vida relacionada con la salud, y la significación clínica de los resultados informados fue incierta.
- La incidencia de eventos adversos graves y la interrupción del tratamiento no difirió estadísticamente entre los tratamientos en la mayoría de los ensayos, con excepción de una mayor incidencia de interrupción del tratamiento con interferón beta-1a 44 mcg en comparación con placebo y alemtuzumab 12 mg. Los efectos adversos de la nota fueron específicos del tratamiento e incluyeron síntomas similares a la gripe para interferones, reacciones en el sitio de inyección e hipersensibilidad al acetato de glatiramero, trastornos cardiovasculares para fingolimod, reacciones de infusión y trastornos de la piel para natalizumab, rubor para fumarato de dimetilo, trastornos tiroideos para alemtuzumab, Alopecia para teriflunomida.
- En los siguientes cuadros se muestra la eficacia de las comparaciones directas:

Table A14.1: Direct Estimates for Efficacy Outcomes

Outcome	No. of RCTs	Total Patients	Heterogeneity (I ² , P Value)	Effect Size (Random)	[95% CI], P Value
1. IFN beta-1b 250 mcg SC q.o.d. versus placebo					
Annualized relapse rate	1	247	NA	Ratio: 0.71	[0.61, 0.81], 0.000
Patients with relapse-free	1	247	NA	RR: 1.58	[0.91, 2.74], 0.11
Patients with disability progression	1	244	NA	RR: 0.77	[0.56, 1.04], 0.09
2. IFN beta-1a 22 mcg SC t.i.w. versus placebo					
Annualized relapse rate	1	376	NA	Ratio: 0.71	[0.62, 0.82], 0.000
Patients with relapse-free	1	376	NA	RR: 1.68	[1.12, 2.52], 0.01
Patients with disability progression	1	376	NA	RR: 0.82	[0.63, 1.07], 0.14
Mean change EDSS from baseline	1	376	NA	MD: -0.25	[-0.51, 0.01], 0.06
3. IFN beta-1a 44 mcg SC t.i.w. versus placebo					
Annualized relapse rate	2	551	--	Ratio: 0.67	[0.59, 0.78], 0.000
Patients with relapse-free	1	371	NA	RR: 2.00	[1.35, 2.95], 0.0005
Patients with disability progression	1	371	NA	RR: 0.71	[0.54, 0.95], 0.02
Mean change EDSS from baseline	1	371	NA	MD: -0.24	[-0.48, 0.00], 0.05
Patients with new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	168	NA	RR: 0.45	[0.29, 0.69], 0.0003
4. IFN beta-1a 30 mcg IM q.w. versus placebo					
Annualized relapse rate	2	409	--	Ratio: 0.81	[0.67, 0.96], 0.016
Patients with relapse-free	2	280	56.4%, 0.13	RR: 1.15	[0.81, 1.65], 0.43
Patients with disability progression	1	301	NA	RR: 0.63	[0.44, 0.92], 0.02
Mean change EDSS from baseline	1	301	NA	MD: -0.59	[-0.86, -0.32], < 0.0001
Mean number of GdE lesions	1	165	NA	MD: -0.85	[-1.89, 0.19], 0.11
Mean number of new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	158	NA	MD: -1.60	[-2.85, -0.35], 0.01



Table A14.1: Direct Estimates for Efficacy Outcomes

Outcome	No. of RCTs	Total Patients	Heterogeneity (I ² , P Value)	Effect Size (Random)	[95% CI], P Value
11. IFN beta-1a 44 mcg SC t.i.w. versus IFN beta-1b 250 mcg SC q.o.d.					
Annualized relapse rate	1	60	NA	Ratio: 0.86	[0.46, 1.61], 0.631
Patients with relapse-free	1	60	NA	RR: 1.31	[0.78, 2.19], 0.31
Mean change EDSS from baseline	1	60	NA	MD: 0.40	[0.10, 0.70], 0.008
12. IFN beta-1b 250 mcg SC q.o.d. versus IFN beta-1a 30 mcg IM q.w.					
Annualized relapse rate	2	248	--	Ratio: 0.69	[0.54, 0.87], 0.002
Patients with relapse-free	2	248	0%, 0.35	RR: 1.51	[1.11, 2.06], 0.009
Patients with disability progression	1	188	NA	RR: 0.44	[0.25, 0.80], 0.007
Mean change EDSS from baseline	2	248	0%, 0.43	MD: -0.47	[-0.69, -0.25], < 0.0001
Patients with GdE lesions	1	149	NA	RR: 0.47	[0.29, 0.74], 0.001
Patients with new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	149	NA	RR: 0.60	[0.46, 0.80], 0.0005
13. IFN beta-1a 44 mcg SC t.i.w. versus IFN beta-1a 30 mcg IM q.w.					
Annualized relapse rate	3	847	--	Ratio: 0.76	[0.59, 0.98], 0.037
Patients with relapse-free	2	737	79.2%, 0.03	No pooling	
	1	677	NA	RR: 1.18	[1.03, 1.34], 0.02
	1	60	NA	RR: 2.83	[1.30, 6.19], 0.009
Patients with disability progression	1	677	NA	RR: 0.87	[0.60, 1.28], 0.49
Mean change EDSS from baseline	2	170	0%, 0.37	MD: -0.03	[-0.19, 0.13], 0.71
Mean number of GdE lesions	1	110	NA	MD: 0.10	[-0.26, 0.46], 0.58
Patients with new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	677	NA	RR: 0.67	[0.58, 0.78], < 0.00001
Mean number of new or enlarging T2-hyperintense lesions	2	787	44.8%, 0.18	MD: -0.29	[-0.68, 0.10], 0.15
14. IFN beta-1b 250 mcg SC q.o.d. versus glatiramer acetate 20 mg SC q.d.					
Annualized relapse rate	2	1420	--	Ratio: 1.06	[0.94, 1.20], 0.326
Patients with relapse-free	2	1420	56.1%, 0.13	No pooling	
	1	75	NA	RR: 0.74	[0.51, 1.06], 0.10
	1	1345	NA	RR: 0.98	[0.89, 1.08], 0.74
Patients with disability progression	1	1345	NA	RR: 1.04	[0.83, 1.31], 0.71
Mean number of GdE lesions	1	1345	NA	MD: -0.30	[-0.68, 0.08], 0.12
Mean number of new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	945	NA	MD: -1.30	[-2.30, -0.30], 0.01

Table A14.1: Direct Estimates for Efficacy Outcomes

Outcome	No. of RCTs	Total Patients	Heterogeneity (I ² , P Value)	Effect Size (Random)	[95% CI], P Value
15. IFN beta-1a 44 mcg SC t.i.w. versus glatiramer acetate 20 mg SC q.d.					
Annualized relapse rate	2	874	--	Ratio: 0.97	[0.78, 1.22], 0.806
Patients with relapse-free	1	764	NA	RR: 1.00	[0.89, 1.12], 1.00
Patients with disability progression	1	764	NA	RR: 1.34	[0.87, 2.05], 0.18
Mean change EDSS from baseline	1	110	NA	MD: -0.10	[-0.29, 0.09], 0.29
Patients with GdE lesions	1	460	NA	RR: 0.58	[0.42, 0.80], 0.0009
Mean number of GdE lesions	2	445	0%, 0.61	MD: -0.02	[-0.24, 0.20], 0.85
Patients with new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	460	NA	RR: 0.95	[0.82, 1.10], 0.50
Mean number of new or enlarging T2-hyperintense lesions	2	445	0%, 0.51	MD: 0.08	[-0.19, 0.36], 0.56
16. IFN beta-1a 30 mcg IM q.w. versus glatiramer acetate 20 mg SC q.d.					
Annualized relapse rate	2	619	--	Ratio: 1.25	[0.85, 1.85], 0.26
Patients with relapse-free	1	509	NA	RR: 0.93	[0.85, 1.02], 0.14
Patients with disability progression	1	487	NA	RR: 0.87	[0.63, 1.20], 0.40
Mean change EDSS from baseline	1	110	NA	MD: -0.10	[-0.27, 0.07], 0.25
Mean change MSFC from baseline	1	423	NA	MD: -0.10	[-0.20, 0.00], 0.04
Mean number of GdE lesions	1	110	NA	MD: -0.20	[-0.58, 0.18], 0.30
Mean number of new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	110	NA	MD: 0.10	[-0.29, 0.49], 0.62
18. Alemtuzumab 12 mg IV q.d. versus IFN beta-1a 44 mcg SC t.i.w.					
Annualized relapse rate	3	1471	--	Ratio: 0.44	[0.34, 0.55], 0.000
Patients with relapse-free	3	1414	0%, 0.54	RR: 1.38	[1.26, 1.52], < 0.00001
Patients with disability progression	3	1414	36.5%, 0.21	RR: 0.59	[0.40, 0.86], 0.007
Mean change EDSS from baseline	3	1459	87.7%, 0.0003	No pooling	
	1	211	NA	MD: -0.70	[-1.04, -0.36], < 0.0001
	1	581	NA	MD: 0.00	[-0.18, 0.18], 1.00
	1	667	NA	MD: -0.41	[-0.61, -0.21], < 0.0001
Mean change MSFC from baseline	2	1248	0%, 0.46	MD: 0.10	[0.05, 0.16], 0.0001
Patients with GdE lesions	2	1144	0%, 0.82	RR: 0.39	[0.29, 0.53], < 0.00001



Table A14.1: Direct Estimates for Efficacy Outcomes

Outcome	No. of RCTs	Total Patients	Heterogeneity (I ² , P Value)	Effect Size (Random)	[95% CI], P Value
19. Alemtuzumab 24 mg IV q.d. versus IFN beta-1a 44 mcg SC t.i.w.					
Annualized relapse rate	1	221	NA	Ratio: 0.22	[0.14, 0.35], 0.000
Patients with relapse-free	1	221	NA	RR: 1.63	[1.33, 1.99], < 0.00001
Patients with disability progression	1	221	NA	RR: 0.42	[0.21, 0.84], 0.01
Mean change EDSS from baseline	1	212	NA	MD: -0.83	[-1.17, -0.49], < 0.00001
Patients with new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	221	NA	RR: 1.46	[1.20, 1.78], 0.0001
20. Fingolimod 0.5 mg oral q.d. versus IFN beta-1a 30 mcg IM q.w.					
Annualized relapse rate	1	866	NA	Ratio: 0.49	[0.38, 0.63], 0.000
Patients with relapse-free	1	860	NA	RR: 1.19	[1.10, 1.28], < 0.00001
Patients with disability progression	1	860	NA	RR: 0.74	[0.45, 1.22], 0.23
Mean change EDSS from baseline	1	866	NA	MD: -0.09	[-0.19, 0.01], 0.09
Mean change MSFC from baseline	1	866	NA	MD: 0.07	[0.01, 0.13], 0.02
Patients with GdE lesions	1	728	NA	RR: 0.52	[0.35, 0.75], 0.0005
Mean number of GdE lesions	1	728	NA	MD: -0.28	[-0.50, -0.06], 0.01
Patients with new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	733	NA	RR: 0.83	[0.72, 0.96], 0.01
Mean number of new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	733	NA	MD: -0.90	[-1.62, -0.18], 0.01

Table A14.1: Direct Estimates for Efficacy Outcomes

Outcome	No. of RCTs	Total Patients	Heterogeneity (I ² , P Value)	Effect Size (Random)	[95% CI], P Value
23. IFN beta-1a 22 mcg SC t.i.w. versus IFN beta-1a 44 mcg SC t.i.w.					
Annualized relapse rate	1	373	NA	Ratio: 1.05	[0.90, 1.22], 0.563
Patients with relapse-free	1	373	NA	RR: 0.84	[0.61, 1.15], 0.28
Patients with disability progression	1	373	NA	RR: 1.15	[0.85, 1.56], 0.35
Mean change EDSS from baseline	1	373	NA	MD: -0.01	[-0.25, 0.23], 0.94
24. IFN beta-1a 30 mcg IM q.w. versus IFN beta-1a 60 mcg IM q.w.					
Annualized relapse rate	1	802	NA	Ratio: 0.95	[0.87, 1.04], 0.274
Patients with relapse-free	1	802	NA	RR: 1.00	[0.77, 1.28], 0.97
Patients with disability progression	1	802	NA	RR: 1.00	[0.80, 1.26], 0.97
Mean change EDSS from baseline	1	802	NA	MD: 0.03	[-0.16, 0.22], 0.76
Mean number of GdE lesions	1	304	NA	MD: -0.17	[-0.43, 0.09], 0.21
Patients with new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	305	NA	RR: 1.26	[1.08, 1.47], 0.003
Mean number of new or enlarging T2-hyperintense lesions	1	305	NA	MD: 0.30	[-0.79, 1.39], 0.59

b.i.d. = twice daily; CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; e4w = every four weeks; q.o.d. = every other day; GdE = gadolinium-enhancing; IFN = interferon; IM = intramuscular; IV = intravenous; mcg = microgram; mg = milligram; MD = mean difference; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; NA = not applicable; q.d. = once daily; q.o.d. = every other day; q.w. = once weekly; RCT = randomized controlled trial; RR = relative risk; SC = subcutaneous; t.i.w. = three times weekly.

- En los siguientes cuadros se muestra las características de los estudios:



Table A10.1: Assessment of Individual Study Quality									
Study	Interventions	Randomization	Allocation Concealment	Double-Blinding	Baseline Characteristics Similarity	Outcome Measures	WDs	ITT Analysis	Funding
Monotherapy									
BECOME (2009)¹⁰ (N = 75)	Interferon beta-1b 250 mcg SC q.o.d. Glatiramer acetate 20 mg SC q.d.	Insufficient reporting	Not reporting	No	Yes	Adequate	15%	Yes	Manufacturer
BEYOND (2009)¹¹ (N = 2,244)	Interferon beta-1b 250 mcg SC q.o.d. Glatiramer acetate 20 mg SC q.d.	Adequate	Adequate	No	Yes	Adequate	15%	Unclear	Manufacturer
Calabrese et al. (2012)¹² (N = 165)	Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. Glatiramer acetate 20 mg SC q.d.	Adequate	Adequate	No	Yes	Adequate	15%	No	Manufacturer
CAMMS223 (2008)¹³ (N = 334)	Alemtizumab 12 mg IV q.d. Alemtizumab 24 mg IV q.d. Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w.	Adequate	Insufficient reporting	No	Yes	Adequate	25%	Yes	Manufacturer
CARE-MS I (2012)¹⁴ (N = 581)	Alemtizumab 12 mg IV q.d. Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w.	Adequate	Adequate	No	Yes	Adequate	9%	Yes	Manufacturer
CARE-MS II (2012)¹⁵ (N = 840)	Alemtizumab 12 mg IV q.d. Alemtizumab 24 mg IV q.d. Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w.	Adequate	Adequate	No	Yes	Adequate	15%	Yes	Manufacturer
Clanet et al. (2002)¹⁶ (N = 802)	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. Interferon beta-1a 60 mcg IM q.w.	Insufficient reporting	Insufficient reporting	Yes	Yes	Adequate	30%	Yes	Manufacturer

Table A10.1: Assessment of Individual Study Quality									
Study	Interventions	Randomization	Allocation Concealment	Double-Blinding	Baseline Characteristics Similarity	Outcome Measures	WDs	ITT Analysis	Funding
Etamadifar et al. (2006)¹⁷ (N = 90)	Interferon beta-1b 250 mcg SC q.o.d. Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w.	Insufficient reporting	Not reporting	No	No	Adequate	0%	Yes	Not reporting
EVIDENCE (2002)¹⁸ (N = 677)	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w.	Adequate	Adequate	No	Yes	Adequate	4%	Yes	Manufacturer
FREEDOMS (2010)¹⁹ (N = 1,272)	Fingolimod oral 0.5 mg q.d. Placebo	Adequate	Adequate	Yes	Yes	Adequate	19%	Yes	Manufacturer
IFNB-MS (1993)²⁰ (N = 372)	Interferon beta-1b 250 mcg SC q.o.d. Placebo	Insufficient reporting	Not reporting	Yes	Yes	Adequate	33%	Yes	Not reporting
IMPROVE (2010)²¹ (N = 180)	Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. Placebo	Insufficient reporting	Not reporting	Yes	Not reporting	Adequate	Not reporting	Yes	Manufacturer
INCOMIN (2002)²² (N = 188)	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. Interferon beta-1b 250 mcg SC q.o.d.	Adequate	Adequate	No	Yes	Adequate	16%	Yes	Public

Table A10.1: Assessment of Individual Study Quality									
Study	Interventions	Randomization	Allocation Concealment	Double-Blinding	Baseline Characteristics Similarity	Outcome Measures	WDs	ITT Analysis	Funding
Kappos et al (2011)²⁴ (N = 218)	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. Placebo	Insufficient reporting	Not reporting	No	No	Adequate	6%	Yes	Manufacturer
MSCRG (1996)²³ (N = 301)	Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w. Placebo	Adequate	Adequate	Yes	Yes	Adequate	8%	Yes	Public, Manufacturer
PRISMS (1998)²⁵ (N = 560)	Interferon beta-1a 22 mcg SC t.i.w. Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. Placebo	Adequate	Adequate	Yes	Yes	Adequate	10%	Yes	Manufacturer
REGARD (2008)²⁶ (N = 764)	Interferon beta-1a 44 mcg SC t.i.w. Glatiramer acetate 20 mg SC q.d.	Adequate	Adequate	Yes	Yes	Adequate	16%	Yes	Manufacturer
TRANSFORMS (2010)²³ (N = 1,292)	Fingolimod oral 0.5 mg q.d. Interferon beta-1a 30 mcg IM q.w.	Adequate	Adequate	Yes	Yes	Adequate	11%	Yes	Manufacturer



Los investigadores de esta revisión establecieron las siguientes conclusiones:

- Los resultados de la revisión sistemática y el metaanálisis en red (NMA) sugieren que todos los tratamientos activos en comparación con ningún tratamiento producen reducciones estadísticamente significativas de las tasas anualizadas de las ARR, y que existen claras diferencias entre los tratamientos.
 - Específicamente, en comparación con ningún tratamiento, las reducciones de las ARR son aproximadamente 70% para natalizumab o alemtuzumab; 50% para fingolimod o dimetil fumarato; y 30% para los interferones subcutáneos, acetato de glatiramer o teriflunomida.
 - Las diferencias de tratamiento fueron menos evidentes con respecto al riesgo de progresión sostenida de la discapacidad. Debido a los amplios intervalos creíbles observados en el NMA, pequeñas diferencias entre tratamientos observados en el NMA deben ser interpretados con precaución.
 - Los eventos adversos fueron específicos del tratamiento y pueden ser una consideración importante en la selección del tratamiento. Dado que los estudios incluidos fueron limitados en su capacidad para identificar infrecuentes o eventos adversos raros los tomadores de decisiones pueden considerar que los agentes más antiguos, como Acetato de glatiramer tienen el beneficio de un período más largo post-mercado.
 - Los datos de los grupos de pacientes sugieren que la experiencia del paciente es variable y que la vida y la situación de una persona son consideraciones importantes en la selección del tratamiento.
 - La revisión se vio limitada por la escasez de datos relacionados con la calidad de vida y muchos de los resultados de importancia para los pacientes.
 - El desarrollo de nuevos tratamientos para la EM es un área de investigación activa dada la necesidad insatisfecha de los pacientes de tratamientos aceptables, seguros y efectivos. Recientemente, Health Canada ha aprobado nuevos agentes orales para el tratamiento de la EMRR y se espera que agentes adicionales ingresen al mercado canadiense en breve. Se necesitan más investigaciones que aborden los resultados de importancia para los pacientes y que establezcan la relación calidad-precio de los tratamientos existentes y emergentes para la EM.
- El programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) de Reino Unido (2000)³¹ realizó una Revisión Sistemática Rápida con el objetivo de evaluar la eficacia y los costos de los fármacos modificadores empleados para el tratamiento de EM. Los resultados fueron los siguientes:
 - Azatioprina.- La evidencia sobre la efectividad de la azatioprina proviene de una revisión sistemática de buena calidad de la literatura, así como de un ECA de buena y otro pobre Calidad. Los resultados sugieren que la azatioprina puede reducir las tasas de recaída en pacientes con EM recidivante, recurrente progresiva y EM progresiva. Sin embargo, los efectos secundarios son comunes, especialmente trastornos gastrointestinales, que pueden afectar el cumplimiento. Se calcula que el costo anual de los fármacos por paciente oscila entre £ 50 y £ 1200.
 - Interferón beta.- Existe evidencia de tres grandes ECAs que IFB1a (dos estudios) e IFB 1b (un estudio) tienen beneficios limitados en la EM recurrente remitente y en EM secundaria progresiva, respectivamente, aunque todos los ensayos tienen limitaciones metodológicas. Los beneficios, en términos de reducción de la tasa de recaída y la gravedad, se logran a un alto costo anual por paciente que se estima

³¹ A Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. Health Technology Assessment 2000; Vol. 4: No. 9



entre £ 10.000 y £ 20.000. Los efectos secundarios son comunes, especialmente los síntomas gripales y las reacciones en el lugar de la inyección

- Ciclofosfamida.- La calidad de la evidencia sobre la eficacia de ciclofosfamida proviene de cinco ECAs, de diseño y calidad variable, y en los que se consideran diferentes tipos y gravedad de EM y diferentes regímenes de tratamiento. Un estudio en SM progresiva sugiere que ciclofosfamida combinada con la hormona adenocorticotrófica puede ser de algún beneficio, mientras que otro sugiere que los reforzadores de ciclofosfamida pueden retardar la progresión. En todos los estudios se informa de una amplia gama de efectos secundarios. El costo anual de los medicamentos por paciente se estima en menos de 100 libras esterlinas.
- Metotrexato.- La evidencia de la eficacia del metotrexato proviene de dos ECA, uno para la EM crónica progresiva y el otro, incluyendo todas las formas de EM. Los resultados sugieren un efecto de tratamiento en la EM crónica progresiva solamente cuando se usa una medida de resultado compuesta fracaso del tratamiento. Los efectos secundarios fueron similares a placebo. El costo anual del medicamento por paciente es de 18 a 58 libras esterlinas.
- Mitoxantrona.- La evidencia de la eficacia de la mitoxantrona proviene de dos ECA en EM recurrente-remitente. Los resultados de ambos ensayos sugieren que mitoxantrona puede ser de beneficio en la progresión de la discapacidad y la tasa de recaída, aunque un estudio fue de corta duración y se combinó con metilprednisolona. Se informa de una serie de efectos secundarios. El costo anual del medicamento por paciente es de aproximadamente £ 3600.

Los investigadores establecieron las siguientes conclusiones y Recomendaciones:

- Conclusiones
La evidencia de la efectividad de los fármacos inmunomoduladores en la EM es problemática porque:
 - Hay pocos ensayos de buena calidad para cada fármaco
 - Los ensayos tienen a menudo limitaciones metodológicas o mala información de los datos
 - Los ensayos son a menudo de pequeño tamaño y de corta duración
 - No hay consistencia en los regímenes de tratamiento, grupos de pacientes y medidas de resultado
 - La importancia clínica de los beneficios reportados no está clara.
- Recomendación para la investigación
Se necesitan estudios bien realizados con medidas de resultado de significación clínica para diferentes grupos de pacientes con EM y seguimiento a largo plazo.
- La Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria de los Estados Unidos (AHRQ 2015)³² realizó una revisión sistemática para examinar las consecuencias a largo plazo de suspender el tratamiento modificador de la enfermedad (DMT) para la esclerosis múltiple (EM) mediante la evaluación de los beneficios, riesgos, valores, creencias, preferencias y las razones para suspender el tratamiento. En la revisión se incluyeron estudios con un seguimiento de más de 3 años que evaluaron DMTs aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA) en comparación con placebo, otros DMT activos o sin tratamiento con DMT. Los resultados fueron
 - Se identificaron 27 estudios con información de interrupción de tratamiento: 16 de ellos contenían información para permitir un análisis completo de los beneficios y daños a largo plazo.

³² Butler M, Forte ML, Schwehr N, Carpenter A, Kane RL. Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis. Comparative Effectiveness Review No. 150. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00016-I.) AHRQ Publication No. 15-EHC012-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2015. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.



- La evidencia fue insuficiente para evaluar los beneficios a largo plazo de DMTs en pacientes con EM secundaria progresiva y en la mayoría de los pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR).
- Estudios con baja calidad de evidencia sugiere una mayor supervivencia a largo plazo para los pacientes con EMRR no tratados previamente que no retardaron el inicio del tratamiento con interferón beta-1b durante 2 años y fue necesario usar DMT durante más tiempo que para aquellos que iniciaron tratamiento más tarde.
- Estudios con baja calidad de evidencia sugiere que interferón no cambió la progresión de la discapacidad de los pacientes con EMRR.
- Estudios con limitada calidad de evidencia sugiere que los daños a largo plazo no difieren de los daños a corto plazo.
- En la mayoría de los pacientes la interrupción tiende a ocurrir dentro de 2 a 3 años.
- Otros 25 estudios proporcionaron información sobre la toma de decisiones intrapersonal, interpersonal y compartida.
- Ningún estudio preguntó directamente por qué los pacientes pueden ser renuentes a interrumpir el tratamiento cuando ya no parece efectivo
- La literatura de preferencias subraya la complejidad del tema y los procesos que subyacen en la toma de decisiones.

Los investigadores concluyeron que los pacientes y los proveedores de atención a pacientes con EM tienen poca información para guiar las decisiones de suspender el DMT.

Eficacia de Interferón beta en EMRR

- En la revisión realizada por la base de datos Dynamed se sostiene lo siguiente:
 - El interferón puede tener una eficacia modesta sobre las exacerbaciones y la progresión de la enfermedad en el 1° y 2° año en pacientes con esclerosis múltiple remitente-remitente (EM). Esta afirmación se basa en una Revisión Sistemática realizada por Cochrane (2008) que reportó lo siguiente:
 - La RS Incluyó 7 ensayos aleatorios, controlados con placebo, de interferones recombinantes.
 - Los ensayos fueron de una calidad variable y no pudieron considerarse cegados debido a los efectos secundarios destacados
 - Se enrolaron 1.215 pacientes estudiados, pero sólo 919 (76%) contribuyeron a los resultados sobre las exacerbaciones y la progresión de la enfermedad a los 2 años
 - Interferón redujo significativamente las exacerbaciones y la progresión de la enfermedad a los 2 años, pero los resultados no fueron significativos si se considera que los pacientes tratados con interferón abandonan el tratamiento por progresión de la enfermedad
 - No se reportó Calidad de vida
 - El interferón beta no retarda la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. Esta afirmación se basa en un estudio de cohortes retrospectivas (Shirani 2012) que reportó lo siguiente
 - El estudio incluyó tres cohortes con un total de 2.656 pacientes con esclerosis múltiple remitente-remitente elegibles para el tratamiento con interferón beta. El 32,7% recibieron interferón beta con una mediana de seguimiento de 5,1 años, el 31,2% no recibieron interferón beta y tenían seguimiento mediano de 4 años (control contemporáneo) y 36,1% no recibieron interferón beta (primero elegible antes de la aprobación del fármaco) y tenían un seguimiento mediano de 10,8 años (control histórico)
 - La medida de resultado principal fue el tiempo transcurrido desde la elegibilidad del tratamiento con interferón beta (basal) a una puntuación confirmada y



sostenida de 6 (requiere un bastón para caminar 100 m, confirmado a 150 días sin mejoría mensurable) en la Escala Ampliada de Estado de Discapacidad (EDSS). En esta escala de 0-10 puntos las puntuaciones más altas que indican mayor discapacidad.

- No se observó diferencias significativas en el tiempo desde la elegibilidad del tratamiento hasta la puntuación de 6 en la EDSS confirmada y sostenida entre la terapia con interferón beta con controles contemporáneos (hazard ratio 1,3, IC 95% 0,92-1,83) y con Controles históricos (hazard ratio 0,77, IC del 95%: 0,58 - 1,02)
- La GPC basada en la revisión de la evidencia sobre la efectividad clínica de los interferones sostiene lo siguiente³³
 - Los ensayos clínicos han demostrado que los tres productos de interferón reducen la frecuencia y gravedad de las recaídas en pacientes con EMRR y también pueden influir en la duración de la recaída. La reducción en la frecuencia asciende a alrededor del 30% en promedio, y es equivalente a aproximadamente una recaída evitada cada 2,5 años en las personas con EMRR. Esta reducción se ha demostrado para los primeros 2 años de terapia.
 - La progresión de la discapacidad se retrasa por el tratamiento, pero los efectos del a largo plazo, después del tratamiento, no pueden predecirse con fiabilidad sobre la base de estudios a corto plazo de los ensayos clínicos observados por el Comité.
 - La propuesta de que los interferones beta tienen un efecto positivo más allá de 2 años es apoyada por estudios abiertos. Estos estudios a más largo plazo han evaluado la eficacia del interferón beta comparando los niveles observados con los esperados a la actividad de la enfermedad. Para las personas que han tomado el fármaco en los estudios durante aproximadamente 4 años, la actividad de la enfermedad parece ser menor de lo que se podría esperar de los estudios de la historia natural de la EM.

Eficacia de Interferón beta 1a 44 mcg sc vs 1a 30 mcg im en EMRR

- En la revisión realizada por la base de datos Dynamed³⁴ se sostiene lo siguiente: INFB-1a 44 mcg sc (Rebif) puede ser más efectivo que INFB-1a 30 mcg im (Avonex) esta afirmación se basa en el estudio realizado por Panitch (2002) que reporto los siguientes datos:
 - 677 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) fueron aleatorizados para recibir interferón beta-1a 44 mcg sc 3 veces / semana frente a interferón beta-1a 30 mcg im semanalmente
 - Comparando Rebif vs. Avonex
 - El porcentaje de pacientes sin recaída a las 24 semanas fue de 74,9% frente a 63,3% (NNT 9)
 - El porcentaje de pacientes libre de recaídas a las 48 semanas fue 62% vs. 52% (NNT 10)
 - El porcentaje de pacientes con reacciones en el sitio de inyección fue 83% frente a 28% tenían (NNH1)
 - El porcentaje de pacientes con anomalías asintomáticas de las enzimas hepáticas fue de 18% frente al 9% (NNH 11)
 - El porcentaje de pacientes con alteración en los recuentos de leucocitos fue de 11% frente al 5% (NNH 17)

³³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Beta interferon and glatiramer for the treatment of multiple sclerosis. 23 January 2002

³⁴ DynaMed. Interferon beta for multiple sclerosis. Updated 2014.



- El porcentaje de pacientes que desarrollaron anticuerpos neutralizantes fue de 45% vs 2% (NNH2)

Interferones B eficacia largo plazo

En la base de datos de Uptodate (2017)³⁵ se encontró la siguiente información

- El beneficio del tratamiento a largo plazo con preparaciones de IFNB para RRMS sigue sin probarse. Los ensayos controlados aleatorios de estos agentes proporcionan evidencia de beneficios en estudios de corta duración (generalmente dos años).
- Los resultados de una serie de ensayos clínicos estudios de extensión sugieren que hay beneficio continuo con el tratamiento de IFNB más allá de dos años [Goodin 2012, PRISMS 2001, Kappos 2006]. Sin embargo, las conclusiones definitivas son excluidas por las limitaciones de estos estudios, que implican estudios open label, no controlados tratamientos con evaluación no cegada y retrospectiva de los eventos clínicos y, a menudo, un gran número de pacientes perdidos en el seguimiento.
- Estudios controlados, aleatorios, a largo plazo y cegados de la terapia con IFNB para RRMS son ideales para resolver este problema, pero se consideran poco prácticos y posiblemente no ético [Rudick 2007].
- Los estudios observacionales a largo plazo son más prácticos pero están limitados de forma similar por la metodología retrospectiva no aleatorizada. La mayoría de estos estudios también sugieren que el tratamiento con IFNB para la EM no previene la discapacidad a largo plazo [Trojano 2007, Shirani 2012], aunque una minoría sugiere lo contrario [Drulovic 2013].

VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En la base de datos de Uptodate (2016)³⁶ se encuentra la siguiente información sobre seguridad de los interferones

- Efectos secundarios
 - Reacciones al sitio de inyección son comunes en el tratamiento con IFNB y pueden incluir necrosis en el lugar de la inyección.
 - Síntomas similares a la gripe son también comunes.
 - Los síntomas similares a la gripe y la depresión tienden a disminuir con el tiempo. Sin embargo, para algunos pacientes siguen siendo intolerables.
 - Disfunción hepática con una alta prevalencia principalmente asintomática, Sin embargo, la hepatotoxicidad grave asociada con IFNB es rara. Debe considerarse el riesgo potencial de uso de interferón beta-1a intramuscular en combinación con fármacos hepatotóxicos conocidos u otros productos (por ejemplo, alcohol) antes de la administración del interferón beta-1a o cuando se añaden nuevos fármacos al régimen de pacientes que ya reciben interferón Beta - 1a.
 - Otras reacciones que han sido reportadas, incluyen: leucopenia, anemia e ideación suicida. En una serie pequeña de pacientes se reportó polineuropatía parcialmente reversible y además, casos raros de microangiopatía trombótica. La relación parece ser dependiente de la dosis, lo que sugiere un mecanismo de toxicidad.
 - Se sugiere la monitorización periódica del recuento sanguíneo completo, la función hepática y la función tiroidea, pero no se ha establecido la frecuencia

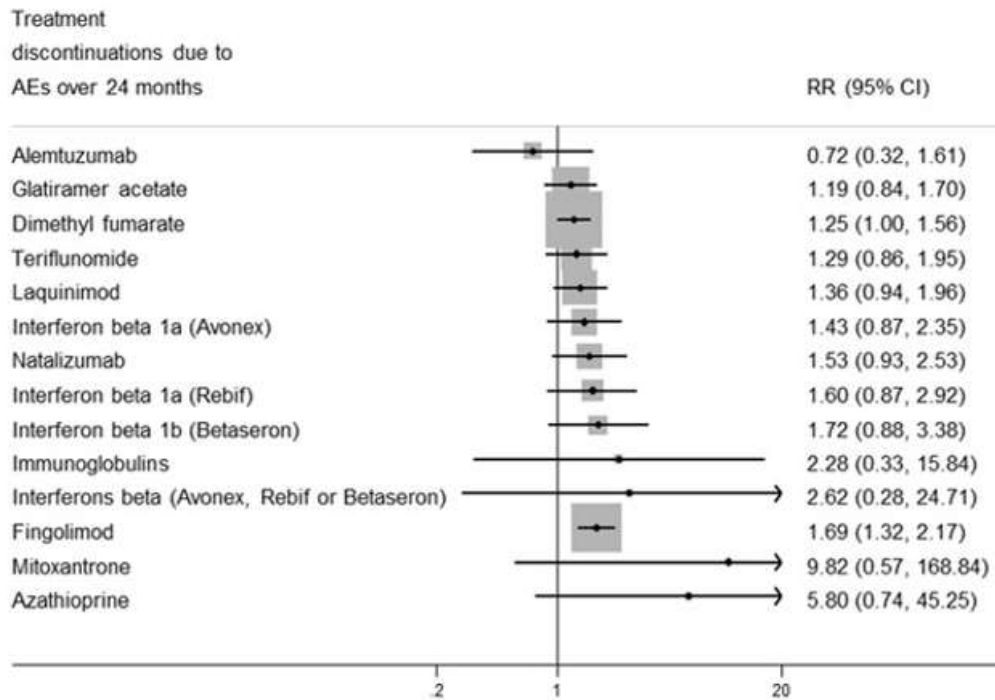
³⁵ Olek M, González-Scarano F, Dashe J. Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Uptodate Jan 10, 2017

³⁶ Olek M, González-Scarano F, Dashe J. Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Uptodate Jan 10, 2017



óptima de monitorización. No está claro si el monitoreo de estos estudios de laboratorio es útil para detectar y evitar los casos raros de toxicidad grave relacionada con IFNB. Sugerimos chequear las pruebas de función hepática mensualmente durante seis meses después de iniciar la terapia. También se sugiere disminuir la dosis de IFNB en un 50 por ciento si se desarrolla leucopenia o si las transaminasas son persistentemente elevadas (tres a cinco veces la normalidad) en ausencia de otra causa identificable (por ejemplo, enfermedad, nueva medicación o ingesta de alcohol). Seguimiento debe continuar por otros seis meses.

- Anticuerpos neutralizantes (NAbs) y marcadores de respuesta (MxA)
Existe evidencia que el desarrollo de NAbs puede limitar la eficacia de los interferones, las recaídas y la progresión de la enfermedad. Todos los interferones son capaces de estimular la producción de NAbs, que reducen la biodisponibilidad del interferón.
La tasa de formación de NAb varía con el tipo de interferón, el régimen de dosificación y la duración de la terapia con IFNB. Sin embargo se necesitan ensayos que establezcan la utilidad de las pruebas NAb o MxA para pacientes que reciben terapia con IFNB antes de que se recomiende el uso rutinario de estos marcadores.
El impacto negativo de NAbs sobre las recaídas y la progresión de la enfermedad llevó a algunos expertos a realizar la prueba NAb en la práctica clínica. Para los pacientes que tienen títulos NAb, se recomienda un cambio a un tratamiento no-IFNB.
- En la revisión sistemática realizada por Cochrane(2015) que evaluó la seguridad de los medicamentos inmunomoduladores se reportó lo siguiente:
 - La mayoría de los agentes incluidos en esta revisión estuvieron asociados con una gran proporción de participantes que se retiraron debido a cualquier evento adverso en comparación con el placebo. Basándose en la metodología de metanálisis en red, las estimaciones correspondientes del RR versus placebo durante los primeros 24 meses de seguimiento fueron: mitoxantrona 9,92 (IC 95%: 0,54 a 168,84), fingolimod 1,69 (IC 95% 1,32 a 2,17), natalizumab 1,53 (IC 95%: 0,93 a 2,53), y alemtuzumab 0,72 (IC del 95%: 0,32 a 1,61).



- La información sobre eventos adversos graves fue escasa, se caracterizó por resultados heterogéneos y se basó en un número muy bajo de eventos observados durante la duración a corto plazo de los ensayos incluidos en esta revisión.
- En el 2014 la Agencia Reguladora Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido recibió reportes que informaron casos de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico asociado al tratamiento con interferón beta, por tal motivo la agencia recomienda a los profesionales de la salud lo siguiente:
 - Microangiopatía trombótica:

Esté atento a los signos y síntomas de la microangiopatía trombótica. Las características clínicas incluyen:

 - Trombocitopenia
 - Nuevo inicio de hipertensión
 - Febre
 - Síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión y paresia)
 - Insuficiencia renal

Si observa características clínicas de la microangiopatía trombótica, determinar los niveles de plaquetas en sangre, lactato sérico deshidrogenasa y la función renal. También se debe detectar fragmentos de glóbulos rojos en una película de sangre.

Si se diagnostica una microangiopatía trombótica, tratar rápidamente (considerar el intercambio de plasma) y detener el tratamiento con interferón beta inmediatamente
 - Síndrome nefrótico:
 - Controlar la función renal periódicamente
 - Estar atentos a los primeros signos o síntomas del síndrome nefrótico como edema, proteinuria y trastornos de la función renal, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal



- Si ocurre síndrome nefrótico, tratar rápidamente y considere detener el tratamiento con interferón beta

Estado Regulatorio

- Agencias Reguladora de Medicamentos de países de Alta Vigilancia Sanitaria. Se encuentra autorizado por la Agencias Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration [FDA]) y Agencia Europea de Medicamentos EMA.
- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente. No se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos y niños de la OMS 2015^{37,38}

VIII. Resumen de la evaluación económica

Precios

- Observatorio de Disponibilidad DIGEMID-MINSA

INTERFERON BETA 1A 132 ug INYECTABLE								
Estado	Ubicación	Provincia	Distrito	Código	Establecimiento	Tipo	Stock	Precio
	08209	LIMA	LIMA	08209	ESPECIALIZADO CIENCIAS NEUROLOGICA OSCAR TRELLES	I	4	1,487.36
	08207	LIMA	LIMA	08207	NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	H	95	1,487.36

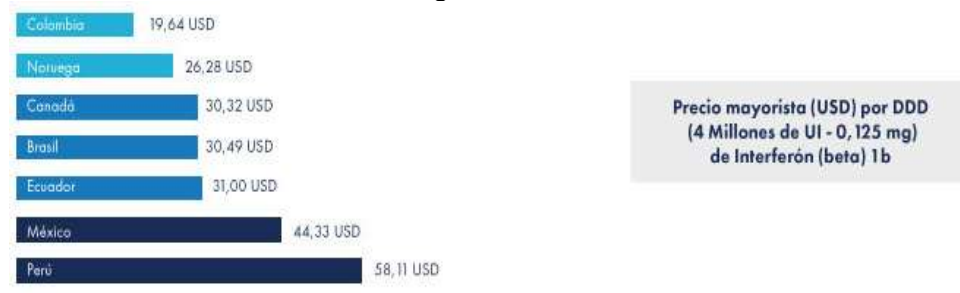
- Disponible
- No se encuentra Disponible

Nota:

C: Centro de Salud, P: Puesto de Salud
 H: Hospital, I: Instituto Especializado
 (*)En el caso de producto utilizados en el tratamiento de las intervenciones sanitarias, estos son entregados de manera gratuita, siguiendo los requisitos establecidos por cada una de ellas.

- Decisiones informadas de Medicamentos de alto costo (DIME)- Iniciativa regional de países de América Latina

INTERFERON BETA 1B 250 mcg/mL



³⁷ WHO Model Lists of Essential Medicines. 19Ed. Geneva: WHO; [Actualizado abril 2015; citado 15 de diciembre 2015]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf

³⁸ WHO Model Lists of Essential Medicines for children´s. 5ta [Internet].Geneva: WHO; [Actualizado abril 2015; citado 11 de agosto del 2016]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf



Interferón beta 1b (L03AB08) - Observatorio Medicamentos de Alto ...
www.omaif.org/medicamentos-observados/113.../386-interferon-beta-1b-l03ab08 ▼
 Tipo de medicamento, Interferón (beta) 1b se obtiene mediante técnicas de ADN recombinante, ... de cambio 31 de Marzo de 2016) para Colombia \$19,64, México \$44,33 y en Ecuador \$31,00. ... Perú, Precio reportado por farmacia, 476,46

- ESSALUD

Interferon Beta 1B 250mcg/mL (S/ 313.17)

El gasto en medicamentos para el tratamiento de EMRR con interferón beta 1A 132mcg/1.5mL inyectable o interferón beta 1B 250mcg/mL, se encuentra entre un rango de S/. 56 996.94 a S/. 77 342.72. Si se usara interferón beta 1A 132mcg/1.5mL inyectable en lugar de interferón beta 1B 250mcg/mL el gasto se incrementa en S/. 20 354.78 como se muestra en la siguiente tabla.

Medicamento	Esquema de dosificación	Costo unitario (S/.)	N° unidades anuales (52 semanas)	Costo de tratamiento anual (S/.)	Diferencia de costo (S/.)
Interferón Beta 1A 132mcg/1.5mL	44mcg 3v/semana	1487.36	52	77342.72	20345.78
Interferón Beta 1B 250mcg/mL	250mcg cada 2 días	313.17	182	56996.94	

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto a los medicamentos Interferón Beta 1A 132mcg/1.5mL inyectable e Interferón Beta 1B 250mcg/mL inyectable, no se incluyen en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME, debido a que si bien muestran una eficacia moderada, existen otras alternativas de manejo en la actualidad y son necesarios estudios de costo-efectividad. Dado a que se reportan un pequeño número de casos, se recomienda que estas necesidades sean evaluadas en el marco de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA y su modificatoria.