

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Eficacia y seguridad de los fármacos inmuno-reguladores, interferón beta y glatiramero, en la esclerosis múltiple remitente recidivante

Informe de evaluación de medicamentos

Efficacy and safety of the immunoregulatory drugs
interferon beta and glatiramer in the treatment of
relapsing remitting multiple sclerosis.

Executive summary

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Eficacia y seguridad de los fármacos inmuno-reguladores, interferón beta y glatiramero, en la esclerosis múltiple remitante recidivante



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327
e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

2013

INFORME_4

Eficacia y seguridad de los fármacos inmuno-reguladores, interferón beta y glatiramero, en la esclerosis múltiple remitente recidivante

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

JUNTA DE ANDALUCÍA

Autoras: Isabel M^a Martínez Férez, Sandra Flores Moreno

Documentación: Rocío Rodríguez López

Fecha: 28 de Noviembre de 2012

Martínez Férrez, Isabel M^a

Eficacia y seguridad de los fármacos inmunoreguladores, interferón beta y glatiramer, en la esclerosis múltiple remitente recidivante. Isabel María Martínez Férrez, Sandra Flores Moreno y Rocío Rodríguez López. —Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012.

37 p. 21 x 29,7 cm.

1. Interferón beta / uso terapéutico 2 / Agentes inmunosupresores / uso terapéutico 3. Esclerosis múltiple / farmacoterapia I Flores Moreno, Sandra II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-17-6

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Conflicto de intereses.....	3
Listado de abreviaturas.....	6
Resumen ejecutivo.....	7
Executive summary.....	9
Introducción.....	11
Objetivos	13
Material y métodos.....	15
Tipo de estudio	15
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia.....	15
Selección de artículos relevantes.....	15
Evaluación de la calidad de los estudios.....	16
Análisis de las comparaciones indirectas entre fármacos	16
Resultados	17
Resultados de la búsqueda.....	17
Calidad de los estudios seleccionados	19
Resultados de eficacia y seguridad relativa de los interferones beta	22
Avonex vs. Rebif vs. Betaferon.....	22
Avonex vs. Rebif.....	23
Avonex (IFN β -1a) vs. Betaferon (IFN β -1b)	25
Rebif vs. Betaferon	26
Resultados de eficacia y seguridad relativa de glatirameto con respecto a los interferones beta	29
Eficacia y seguridad de glatiramero vs. IFN β 1-a (Rebif).....	29
Eficacia y seguridad de glatiramero vs. IFN β 1-b (Betaferon).....	30
Discusión.....	32
Conclusiones.....	34
Referencias	35
Anexos	37
Anexo 1: Estrategias de búsquedas en las bases de datos MedLine y Embase	37
Ovid-MEDLINE (hasta 9 noviembre 2012):	37
EMBASE (hasta 9 noviembre 2012):.....	37

Listado de abreviaturas

- HD: Alta dosis (*High dose*)
- EA: Efecto Adverso
- ECA: Ensayo clínico aleatorizado
- EDDS: *Expanded Disability Status Scale*
- EM: Esclerosis múltiple
- EMRR: Esclerosis múltiple remitente recidivante
- Interferón beta: IFN β
- LD: Baja dosis (*Low dose*)
- NAb: Anticuerpos neutralizantes
- OR: Odds Ratio
- RM: Resonancia Magnética
- RR: Riesgo relativo
- RS: Revisión sistemática
- TR: Tasa de recaída
- Tto: Tratamiento

Resumen ejecutivo

Antecedentes y justificación

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante neurodegenerativa del sistema nervioso central que afecta tanto el cerebro como a la médula espinal provocando una disminución en su función. La enfermedad se presenta en forma de episodios repetitivos o brotes que pueden darse en cualquier parte del cerebro o en la médula, y cuyo daño empeora con el paso del tiempo. En la actualidad, no existe cura para la EM y los tratamientos existentes tienen como finalidad lentificar o retrasar lo máximo posible la progresión de la enfermedad. Actualmente, las terapias disponibles para el tratamiento de la EM consisten en tratamientos inmuno-reguladores que regulan la función celular inmune y reduce los mediadores inflamatorios con el fin de evitar el progreso de la enfermedad.

Objetivos

El objetivo general:

- Evaluar la equivalencia terapéutica de los interferones beta-1a, beta-1b y el glatiramero en el tratamiento de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante.

Los objetivos específicos:

- Comparar la eficacia relativa de los fármacos entre si, mediante comparación directa o indirecta.
- Valorar la seguridad relativa de los fármacos entre si, mediante comparación directa o indirecta.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación en la biblioteca Cochrane, en la base de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), ECRI, ISI Web of Knowledge e INHATA. Además, se realizaron búsquedas de estudios en las bases de referencias MEDLINE (incluido Pre-MEDLINE mediante OVID) y EMBASE, hasta el día 9 de noviembre del 2012.

Se seleccionaron solamente referencias correspondientes a ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECAs en fase III) que compararan directamente (*head to head*) los fármacos de interés. En los casos donde no se identificaron ECAs con comparaciones directas entre los fármacos a evaluar (ensayos *head to head*), se realizó un análisis de las eficacias de dichos fármacos mediante comparaciones indirectas.

Se ha llevado a cabo una lectura crítica de los artículos seleccionados aplicando los criterios establecidos en la guía CASPe con el fin de valorar la calidad de la evidencia científica disponible.

Resultados

La búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE ha permitido identificar un total de 176 referencias, de las cuales se seleccionaron 15 por contener información relevante que contestaba a la pregunta de investigación. Estas 15 referencias se correspondían a 8 estudios *head to head* de los cuales 5 eran estudios que comparaban entre sí los interferones beta de baja y alta dosis y 3 eran estudios que comparaban los interferones beta de alta dosis y el glatiramero. La calidad de los estudios fue en general moderada presentando todos ellos como mayor debilidad metodológica la falta de cegamiento del estudio.

Los estudios que comparaban directamente los interferones beta dos a dos mostraron que de los dos interferones beta-1a, el Rebif (44 µg/3veces por semana) mostraba mejores resultados de eficacia que el Avonex (30 µg/1vez por semana) (estudio Evidence); y que el interferón beta-1b (Betaferon) a su vez presentaba mejores resultados de eficacia que el Avonex (estudio Incomin).

El estudio que comparaba Rebif con Betaferon no encontraba diferencias entre los fármacos aunque utilizaba una dosis de Rebif 6 veces inferior a la recomendada y a la usada en el estudio Evidence. Las comparaciones indirectas realizadas en el presente informe, entre el Betaferon y el Rebif, utilizando estudios de ambos fármacos frente a comparadores comunes (Avonex y Glatiramero) no detectaron diferencias significativas en la proporción de pacientes libres de recaídas y el tiempo de la primera recaída entre los dos interferones de alta dosis a los 12-24 meses de seguimiento.

El glatiramero parece presentar eficacias similares a los interferones de alta dosis, Rebif y Betaferon, en cuanto a riesgo de recaídas aunque los interferones mostraron un mejor control de las lesiones T2.

Conclusiones

- Los interferones de altas dosis, Rebif y Betaferon, presentan mayor eficacia en la reducción de brotes o recaídas a corto plazo que el interferón Avonex.
- La evidencia disponible no permite estimar de manera fiable la eficacia relativa del Rebif y frente al Betaferon.
- El Copaxone, Rebif y Betaferon no presentan diferencias significativas en su eficacia en cuanto al riesgo de recaída a 2 años.

Executive summary

Background and rationale

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative demyelinating disease of the central nervous system that affects both the brain and spinal cord, provoking a decrease in function. This disease progresses in the form of repetitive episodes that can occur in any region of the brain or spinal cord, with progressively worsening damage. Currently, no cure exists for MS, and all available treatment options only serve to slow or delay as much as possible the progression of the disease. The currently available therapies for treating MS consist of immunoregulatory treatments that regulate immune cell function and reduce inflammatory mediator levels in order to avoid disease progression.

Objectives

The general objective:

- To evaluate the therapeutic equivalence of interferon beta-1a, beta-1b, and glatiramer in the first-line treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis.

Specific objectives:

- To compare the relative efficacy of the two drugs through direct and indirect comparisons.
- To evaluate the relative safety of the two drugs through direct and indirect comparisons.

Methodology

We carried out a systematic literature review. We focused on identifying systematic reviews or assessment reports in the Cochrane library, the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) database, ECRI, ISI Web of Knowledge, and INAHTA. We also searched for relevant studies in the EMBASE and MEDLINE (including PreMEDLINE through OVID) reference databases until 9 November, 2012.

We only used references corresponding to clinical trials with a randomised study design (phase III RCT) that directly compared (head to head) the drugs of interest. When no RCTs were found that directly compared the drugs evaluated in head to head trials, we performed an analysis of the efficacy of these drugs through indirect comparisons.

We thoroughly went through each article applying the criteria established by the CASPe guideline in order to evaluate the quality of the available scientific evidence.

Results

Our search of the MEDLINE and EMBASE databases identified a total of 176 references, 15 of which were selected as containing the relevant information for the study objectives. These 15 publications consisted of 8 head to head studies, 5 of which compared high and low doses of interferon beta drugs and 3 of which compared high doses of interferon beta drugs and glatiramer. The studies generally were of moderate quality, and the greatest methodological weakness in all of these was a lack of blinding in the study design.

The studies that directly compared interferon beta drugs pairwise showed that of the two interferon beta-1a drugs, Rebif (44µg/3 times per week) produced better efficacy results than Avonex (30µg/1 time per week) (Evidence study), and that interferon beta-1b (betaferon) also produced better efficacy results than Avonex (Incomin study).

The study comparing Rebif with Betaferon found no differences between these drugs, although the treatment regimen involved a Rebif dose that was 6 times lower than the recommended dose and the one used in the Evidence study. The indirect comparisons in this report between high doses of Betaferon and Rebif (through comparisons of each drug against Avonex and Glatiramer) did not detect significant differences in the proportion of patients free of recurrence and the time interval to the first recurrence after 12-24 months of follow-up.

Glatiramer appears to be similar in efficacy to high doses of Rebif and Betaferon, in terms of risk of recurrence, although the interferons provided better control of T2 lesions.

Conclusions

- High doses of the interferons Rebif and Betaferon result in a greater short-term efficacy in reducing attacks and recurrences than Avonex.
- The available evidence does not permit us to reliably estimate the relative efficacy of Rebif as compared to Betaferon.
- Copaxone, Rebif, and Betaferon exhibit no significant differences in efficacy in terms of risk of recurrence at 2 years.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante neurodegenerativa del sistema nervioso central que afecta tanto el cerebro como a la médula espinal provocando una disminución en su función. Es una enfermedad autoinmune cuya etiología no se conoce con exactitud. Está relacionada con una desregularización del sistema inmune que conlleva un daño del sistema nervioso central y en la que factores ambientales y genéticos podrían estar actuando como factores de riesgo. La fase inicial de la enfermedad consiste en procesos inflamatorios perivasculares, que afectan a la vaina de la mielina (material que rodea y protege las células nerviosas) produciendo múltiples áreas de tejido cicatricial permanente y pérdida de oligodendrocitos, además de degeneración axonal. Estas lesiones hacen que la comunicación entre el cerebro y el cuerpo sea más lenta (los impulsos nerviosos se vuelven lentos o se bloquean), generando así los síntomas de la EM como son:

- Alteraciones de la vista
- Incontinencia urinaria
- Debilidad muscular y espasmos.
- Problemas con la coordinación y el equilibrio
- Sensaciones como fatiga, entumecimiento, picazón o pinchazos
- Disfunción sexual
- Deterioro cognitivo

La enfermedad se presenta en forma de episodios repetitivos o brotes que pueden darse en cualquier parte del cerebro o en la médula, y cuyo daño empeora con el paso del tiempo. En la actualidad, no existe cura para la EM y los tratamientos existentes tienen como finalidad lentificar o retrasar lo máximo posible la progresión de la enfermedad.

La enfermedad se manifiesta generalmente entre los 20 y 40 años, y su incidencia es de 3,6 y 2 casos, mujeres y hombres respectivamente, por cada 100.000 personas/año [Alonso 2008].

La EM se considera una única enfermedad con diferentes variantes clínicas. Según las características de la enfermedad se han descrito 4 subtipos de EM:

- Benigna: tras 1 o 2 brotes la enfermedad no empeora y los síntomas suelen ser menos graves.
- Remitente recidivante: Presenta brotes seguidos de periodos de remisión. Las recaídas o nuevos brotes pueden aparecer a las semanas o a los años.
- Progresiva secundaria: la enfermedad empieza con brotes seguidos de periodos de remisión hasta que los síntomas comienzan a progresar.
- Progresiva primaria: los individuos presentan la enfermedad de manera crónica desde el principio sin remisión de los síntomas.

Actualmente, las terapias disponibles para el tratamiento de la EM consisten en tratamientos inmuno-reguladores que regulan la función celular inmune y reduce los mediadores inflamatorios con el fin de evitar el progreso de la enfermedad. Dentro de estas sustancias inmuno-reguladoras se encuentran como tratamiento de primera línea los interferones beta-1a y 1b y el glatiramero. Los interferones beta se comercializan bajo diferentes marcas presentando diferentes formulaciones y vías de administración. En el mercado se encuentran tres fármacos:

- AVONEX: interferón beta-1a de baja dosis (LD) que se administra vía intramuscular con una pauta de administración de 30 µg una vez por semana.
- REBIF: interferón beta-1a de alta dosis (HD) que se administra vía subcutánea con una pauta de administración de 44 µg tres veces por semana.
- BETAFERON: interferón beta-1b de alta dosis (HD) que se administra vía subcutánea con una pauta de administración de 250 microgramos (8,0 millones de UI) cada dos días.

Por su parte el glatiramero (COPAXONE) se administra por vía subcutánea en una pauta de 20 mg. de acetato de glatiramero una vez al día.

Revisiones sistemáticas que han comparado los interferones en base a los estudios de los mismos frente a placebo [Freedman *et al.* 2008; Goodin *et al.* 2008] han concluido que los tratamientos con interferones de HD (Betaferon y Rebif) presentaban mejores resultados de efectividad en los análisis de RM y en la tasa de recaída que los de LD (Avonex). Asimismo, los ECAs que valoraban la eficacia del glatiramero frente a placebo han mostrado su eficacia en la reducción de la tasa de recaídas y discapacidad [Johnson *et al.* 1995, 1998]. Aunque RS sobre el tema indican que el glatiramero no presentaba efectos significativos sobre la progresión de la enfermedad [La Mantia *et al.* 2010]. Si bien, son necesarios estudios comparativos (*head to head*) entre los fármacos para poder evaluar de manera más precisa las eficacias entre ellos.

La aparición en los últimos años de estos estudios comparativos (*head to head*) que comparaban de forma directa la eficacia de los fármacos ha aportado información de gran importancia y relevancia sobre las eficacias relativas de los mismos. Esta información puede servir para facilitar la elección del fármaco de tratamiento de primera línea más adecuado.

La presente revisión sistemática ha recopilado y evaluado la información procedente de los estudios comparativos entre los diferentes interferones beta y el glatiramero, con el fin de evaluar la evidencia disponible sobre el tema que pueda ayudar a la toma de decisiones clínicas.

Objetivos

El objetivo general:

- Evaluar la equivalencia terapéutica de los interferones beta-1a, beta-1b y el glatiramero en el tratamiento de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante.

Los objetivos específicos:

- Comparar la eficacia relativa de los fármacos entre si, mediante comparación directa o indirecta.
- Valorar la seguridad relativa de los fármacos entre si, mediante comparación directa o indirecta.

Material y métodos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad de los fármacos inmuno-reguladores, interferón beta-1a, interferón beta-1b y glatiramero en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación en la biblioteca Cochrane, en la base de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), ECRI, ISI Web of Knowledge e INHATA. Además, se realizaron búsquedas de estudios en las bases de referencias MEDLINE (incluido Pre-MEDLINE mediante OVID) y EMBASE, hasta noviembre del 2012. Las estrategias utilizadas se describen en el Anexo 1.

La búsqueda bibliográfica se completó con una revisión secundaria de las referencias y con la consulta de los recursos electrónicos de actualización permanente Clinical Evidence y Up-to-date que sintetizan la mejor evidencia disponible desde un punto de vista clínico.

Selección de artículos relevantes

Los criterios de inclusión en la selección de los estudios se establecieron en base a:

- Población: Pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recidivante (al menos 2 crisis en 1 año).
- Intervención/comparación: los fármacos de interés a comparar fueron: glatiramero (Copaxone), interferón beta -1a (Avonex y Rebif) e interferón beta -1b (Betaferon).
- Medidas de resultado: tasa de recaída, tiempo libre de recaída, proporción de pacientes sin recaídas, progresión de enfermedad, discapacidad (EDDS) y efectos adversos.
- Se seleccionaron solamente referencias correspondientes a ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECAs en fase III) que compararan directamente (*head to head*) los fármacos de interés.

Criterios de exclusión:

- Estudios que compararan la monoterapia de cada fármaco frente a terapias combinadas.
- Estudios publicados en idiomas que no fueran inglés, francés, castellano, portugués y alemán.
- Publicaciones como cartas, editoriales, estudios económicos, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran estudios originales sobre el tema.

Evaluación de la calidad de los estudios

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. La validez interna de los estudios se ha evaluado aplicando los criterios establecidos en la guía CASPe [disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>].

La calidad de los **ensayos clínicos**, valorada en función a su validez interna, se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas de las 6 primeras preguntas recogidas en la guía CASPe de las cuales las 3 primeras son fundamentales y las otras 3 de detalle. La valoración general de la calidad de cada revisión se ha resumido de la siguiente forma: calidad alta: 6; calidad moderada-alta: 5; calidad moderada: 4; calidad moderada-baja: 3; calidad baja:<3.

Análisis de las comparaciones indirectas entre fármacos

En los casos donde no se identificaron ECAs con comparaciones directas entre los fármacos a evaluar (ensayos *head to head*), se realizó un análisis de las eficacias de dichos fármacos mediante comparaciones indirectas frente a un comparador común siguiendo la metodología de Bucher [Bucher *et al.* 1997]. Para ello, se utilizó el software descrito por Wells *et al.* 2009.

Por último, se ha realizado la extracción de los resultados descritos en cada estudio y se han resumido en tablas de evidencia.

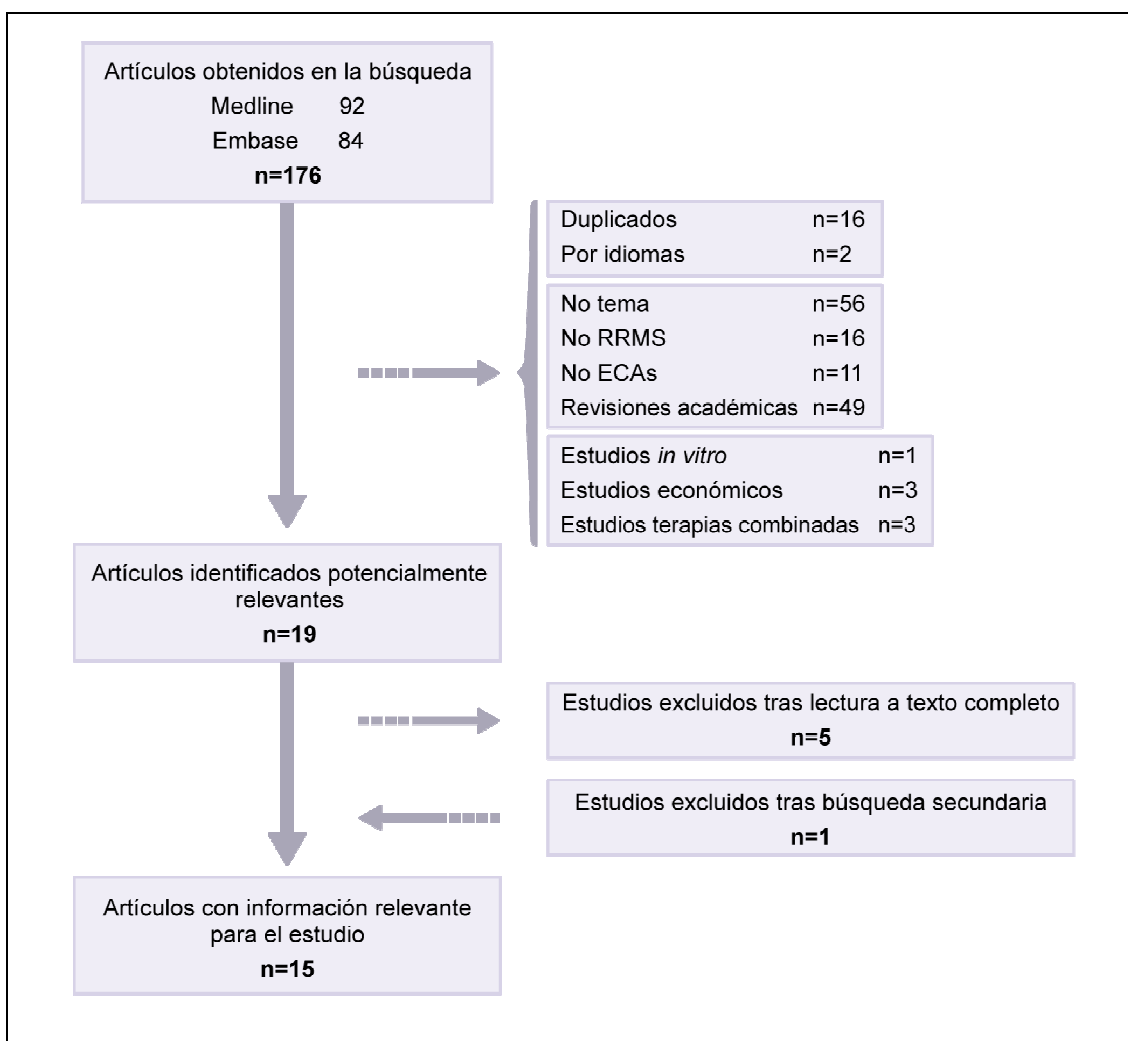
Resultados

Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda en las bases de referencias MedLine y Embase identificaron un total de 176 artículos. De las referencias encontradas 16 se descartaron por tratarse de duplicados encontrados en ambas bases de datos a la vez.

Tras la lectura del título y el resumen de las referencias, se excluyeron aquellas que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y se seleccionaron para su lectura a texto completo un total de 19 estudios. El esquema muestra el flujo de selección de referencias se describe en la Figura 1.

Figura 1. Flujo de selección de referencias identificadas en las bases de datos MedLine y Embase



La búsqueda en la biblioteca Cochrane identificó 3 RS que no han sido incluidas en este estudio por no cumplir los criterios de inclusión establecidos:

1. RS de La Mantia *et al.* 2010 recogía ECAs que valoraban la eficacia del glatiramero frente a placebo.
2. RS de Clerico *et al.* 2009 la población de estudio no eran pacientes con EMRR.
3. RS de Casetta *et al.* 2009 no incluía los fármacos de interés.

Las 19 referencias seleccionadas de Embase y MedLine (figura 1) para su lectura completa por ser potencialmente relevantes incluían: 5 revisiones sistemáticas [Galletta *et al.* 2002; Nikfar *et al.* 2010; Oliver *et al.* 2011; Qizilbash *et al.* 2012; Zintzaras *et al.* 2012]; y 14 artículos con información de ECAs *head to head* que comparaban 2 o más fármacos de los incluidos en este informe.

Tras la lectura a texto completo de los 19 estudios se excluyeron las RS por los siguientes motivos:

- la RS de Galletta *et al.* 2002 al incluir estudios que comparaban los fármacos frente a placebo y por consiguiente no aportaban información de eficacias directas.
- La RS de Nikfar *et al.* 2010 recogía los estudios comparativos de las diferentes formulaciones del interferón beta disponibles; una revisión detallada de estos estudios ha mostrado que o son estudios incluidos en el presente informe o bien no cumplen los criterios de inclusión seleccionados (son estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos). La RS no se ha incluido en el presente trabajo con el fin de evitar duplicar o sobreestimar resultados.
- Las revisiones sistemáticas de Oliver *et al.* 2011 y Qizilbash *et al.* 2012 incluían estudios comparativos tanto ECAs como estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos, por lo que la revisión no cumplía los criterios de inclusión.
- La RS de Zintzavar *et al.* 2012 englobaba estudios con población con esclerosis múltiple muy heterogénea, tanto con EMRR como otros tipos de EM. Además los resultados se mostraron agregados por lo que no se pueden extrapolar los resultados a la población seleccionada en este estudio.

Las 14 referencias restantes y potencialmente relevantes, aportaban datos de 8 ECAs diferentes, la revisión de la bibliografía de estos artículos permitió identificar una nueva referencia que fue incluida en el informe:

- ✓ 2 estudios comparaban de forma directa los tres interferones beta disponibles (Avonex vs. Rebif vs. Betaferon).
- ✓ tres estudios *head to head* entre dos interferones beta diferentes (Avonex vs. Rebif; Avonex vs. Betaferon, Rebif vs. Betaferon).
- ✓ dos estudios que comparaban de forma directa del glatiramero y con el IFN β -1b (Betaferon) y otro que lo comparaba con el IFN β -1a (Rebif).

En total el informe incluye 8 ECAs con un total de 15 artículos que aportan información de los mismos. Los estudios y sus referencias se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: ECAs incluidos en el informe					
Estudio	N	AVONEX (IFN β -1a LD)	REBIF (IFN β -1aHD)	BETAFERON (IFN β -1b)	COPAXONE (acetato de glatiramero)
Etemadifar <i>et al.</i> 2006	90	✓	✓	✓	
Mazdeh <i>et al.</i> 2010	90	✓	✓	✓	
EVIDENCE Panitch <i>et al.</i> 2002, 2005. Sandberg-Wollheim <i>et al.</i> 2005 Schwid <i>et al.</i> 2005, 2007	677	✓	✓		
INCOMIN Durelli <i>et al.</i> 2002 Barbero <i>et al.</i> 2006	188	✓		✓	
Danish Nat. Project of IFN β in RRMS Koch-Henriksen <i>et al.</i> 2000, 2006	301		✓	✓	
REGARD Mikol <i>et al.</i> 2008	764		✓		✓
BEYOND O'Connor <i>et al.</i> 2009	2244			✓	✓
BECOME Cadavid <i>et al.</i> 2009 Pachner <i>et al.</i> 2009	75			✓	✓

Calidad de los estudios seleccionados

La validez interna de los diferentes estudios incluidos en el informe es valorada y resumida en la Tablas 2 según las comparaciones entre fármacos. En ella se recogen los principales puntos fuertes de cada estudio así como las debilidades metodológicas que puedan afectar a la validez interna de los mismos.

Tabla 2: Validez interna de los estudios incluidos	
Estudio	CASPe
Etemadifar <i>et al.</i> 2006 ECA CALIDAD:MODERADA	Preguntas de eliminación:3/3 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Está aleatorizado aunque no se describe el procedimiento por lo que no se garantiza la ocultación de la secuencia de aleatorización. 3. Seguimiento de los pacientes: Seguimiento de todos los pacientes y se analizaron en el grupo al que fueron asignados (análisis por intención de tratar). Preguntas de detalle:1/3. 1. Cegamiento: El estudio no era doble ciego. Sólo estaba cegado el evaluador. 2. Grupos similares: los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, los grupos parecen similares aunque el grupo de Betaferon presenta diferencias significativas con respecto a los otros grupos en la puntuación de EDSS. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera durante el primer año de seguimiento.

Tabla 2: Validez interna de los estudios incluidos (continuación)	
Estudio	CASPe
<p>Mazdeh et al. 2010 ECA</p> <p>CALIDAD: MODERADA-BAJA</p>	<p>Preguntas de eliminación: 2/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta de investigación: Claramente definida y justificada. 2. Aleatorización: Aleatorizado. No se describe el procedimiento de aleatorización se desconoce si es adecuado o no. 3. Seguimiento de los pacientes: No se mencionan las pérdidas de pacientes durante el seguimiento. Se desconoce si los pacientes se analizaron en su grupo de estudio ya que no se menciona si el análisis fue por intención de tratar. <p>Preguntas de detalle:1/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: estudio no estaba cegado. 2. Grupos similares: los autores no muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera.
<p>EVIDENCE Panitch et al. 2002, 2005. Sandberg-Wollheim et al. 2005 Schwid et al. 2005, 2007</p> <p>CALIDAD: MODERADA-ALTA</p>	<p>Preguntas de eliminación:3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Se describe el procedimiento de aleatorización y es adecuado, la aleatorización se estratificó por centro mediante un sistema de bloques de 6 seguidos de bloques de 4 para garantizar la ocultación de la secuencia de aleatorización. 3. Seguimiento de los pacientes: El análisis de los datos se realizó por intención de tratar. Las pérdidas de pacientes son descritas, la fase comparativa del estudio fue completada por el 88% de los pacientes del grupo Rebif y el 91% del grupo Avonex ($p=0,38$). Describen el método utilizado para designar los valores de los datos perdidos. <p>Preguntas de detalle: 2/3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: El estudio no era doble ciego. Sólo estaba cegado el evaluador. 2. Los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, según describen los autores los grupos eran similares aunque se echa en falta los resultados de significación estadística entre las diferentes características de los dos grupos. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera durante el seguimiento.
<p>INCOMIN Durelli et al. 2002 Barbero et al. 2006</p> <p>CALIDAD: MODERADA-ALTA</p>	<p>Preguntas de eliminación:3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Está aleatorizado y se describe el procedimiento. El proceso fue adecuado y garantizaba la ocultación de la secuencia de aleatorización. 3. Seguimiento de los pacientes: Seguimiento de todos los pacientes y se analizaron en el grupo al que fueron asignados (análisis por intención de tratar). Los valores perdidos fueron considerados en el análisis como resultados negativos (peor de las situaciones posibles). <p>Preguntas de detalle:2/3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: El estudio no estaba cegado. 2. Grupos similares: los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento y se indica que los grupos eran similares aunque no se indican la significación estadística. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera durante seguimiento.

Tabla 2: Validez interna de los estudios incluidos (continuación)	
Estudio	CASPe
<p>Danish National Project of IFNβ in RRMS Koch-Henriksen <i>et al.</i> 2000, 2006</p> <p>CALIDAD: MODERADA-BAJA</p>	<p>Preguntas de eliminación: 2/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta de investigación: Claramente definida y justificada. 2. Aleatorización: Sí. 3. Seguimiento de los pacientes: El estudio no hace un análisis de los datos por intención de tratar, el análisis es por protocolo. Durante los 2 años de seguimiento la pérdida de pacientes en el grupo de Rebif fue del 23,1% y en el grupo con Betaferon fue de 37,8%. <p>Preguntas de detalle: 1/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: estudio no estaba cegado. 2. Grupos similares: los autores no muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento. Indican que fueron similares pero no lo muestran. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera.
<p>REGARD Mikol <i>et al.</i> 2008</p> <p>CALIDAD: MODERADA-ALTA</p>	<p>Preguntas de eliminación: 3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Se describe el procedimiento de aleatorización y es adecuado, la aleatorización se estratificó por centro. 3. Seguimiento de los pacientes: El análisis de los datos se realizó por intención de tratar. Las pérdidas de pacientes son descritas, en el grupo de Rebif las pérdidas en el seguimiento fueron del 21% y en el grupo de Copaxone del 14%. Los autores describen las razones de las pérdidas. <p>Preguntas de detalle: 2/3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: El estudio no era doble ciego. Sólo estaba cegado el evaluador. 2. Grupos similares: Los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, según describen los autores los grupos eran similares en características demográficas y en el historial de EM, aunque los pacientes del grupo Copaxone habían sufrido más recaídas antes de entrar en el estudio y habían recibido tratamiento con corticoides en los 6 meses previos al estudio. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera durante el seguimiento.
<p>BECOME Cadavid <i>et al.</i> 2009 Pachner <i>et al.</i> 2009</p> <p>CALIDAD: MODERADA-ALTA</p>	<p>Preguntas de eliminación: 3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Aleatorización estratificada por centro y por presencia o ausencia de aumento de lesión por RM. 3. Seguimiento de los pacientes: El análisis de los datos se realizó por intención de tratar. Las pérdidas de pacientes son descritas, en el grupo de Betaferon las pérdidas en el seguimiento fueron del 30% y en el grupo de Copaxone del 20%. Los autores describen las razones de las pérdidas. <p>Preguntas de detalle: 2/3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: El estudio no era doble ciego. Sólo estaba cegado el evaluador. 2. Grupos similares: Los grupos eran similares, se muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento junto a la significación estadística. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera durante el seguimiento.

Tabla 2: Validez interna de los estudios incluidos (continuación)	
Estudio	CASPe
BEYOND O'Connor et al. 2009 CALIDAD:MODERADA	Preguntas de eliminación:2/3 <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Se describe el procedimiento de aleatorización y es adecuado, la aleatorización fue por bloques y se estratificó por región. 3. Seguimiento de los pacientes: No se menciona si se realizó el análisis de los datos por intención de tratar. Las pérdidas de pacientes son descritas, en el grupo de Betaferon 500 µg las pérdidas en el seguimiento fueron del 19%, en el grupo de Betaferon 250 µg fueron de 122,6% y en el grupo de Copaxone del 16,5%. Los autores describen las razones de las pérdidas. Preguntas de detalle: 2/3. <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: El estudio no era doble ciego en la comparación con Copaxone, sólo estaba cegado el evaluador, pero si estaba cegado en la comparación entre las dosis de Betaferon. 2. Grupos similares: Los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, los grupos eran similares en características demográficas y en el historial de EM, similares aunque no se indican la significación estadística. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera durante el seguimiento.

Resultados de eficacia y seguridad relativa de los interferones beta

Avonex vs. Rebif vs. Betaferon

Se han identificado dos referencias [Etemadifar *et al.* 2002; Mazdeh *et al.* 2010] que comparaban directamente los tres interferones beta (Avonex, Rebif y Betaferon).

Etemadifar *et al.* 2002

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes con EM con edades comprendidas entre 15-50 años.
- Con ≥ 2 brotes en los 2 años previos.
- Con EDSS ≤ 5

Las dosis de cada fármaco fueron las recomendadas y descritas en el apartado de antecedentes y justificación.

La duración del estudio fue de 2 años y las variables de resultado analizadas fueron: media de la tasa de recaídas y la media de las diferencias en la escala EDSS antes y después del tratamiento en cada grupo.

Los resultados han mostrado que los tres fármacos reducían la tasa de recaídas de forma significativa con respecto a la situación inicial de los pacientes y tanto el Betaferon como el Rebif también mejoraban de forma significativa la puntuación EDSS tras el tratamiento, mientras que el Avonex no mejoraba la puntuación EDSS tras su administración. La comparación entre los grupos mostró que tanto el Rebif (56,7%) como el Betaferon (43,3%) presentaron diferencias significativas frente a Avonex (20%) en el porcentaje de pacientes sin recaídas en 2 años ($p < 0,05$) (Tabla 3).

El estudio no aportaba datos sobre seguridad de los fármacos.

Mazdeh *et al.* 2010

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes con EM con edades comprendidas entre 14-50 años.
- Con EDDS <6

Las dosis de cada fármaco fueron las recomendadas y descritas en el apartado de antecedentes y justificación.

La duración del estudio fue de 2 años y las variables de resultado analizadas fueron: tasa de recaídas y diferencias en la escala EDSS antes y después del tratamiento.

Avonex y Betaferon no mostraron diferencias significativas en la media de recaídas antes y después de los tratamientos (diferencias de medias); sin embargo Rebif si mostró diferencias significativas en la reducción de recaídas tras el tratamiento (Tabla 3).

El estudio ha mostrado que los tres tratamientos reducían de forma significativa la puntuación EDSS cuando comparaban la puntuación antes y después de cada tratamiento, sin embargo estas reducciones mostradas en los tratamientos no presentaban diferencias significativas entre ellas, siendo por lo tanto similares en los tres fármacos.

En cuanto a los efectos adversos el estudio no ha encontrado diferencias significativas entre los fármacos. En el grupo de Avonex el 98,3% de los pacientes experimentaron algún efecto adverso catalogado por los autores como menores entre los que se encontraban reacciones dérmicas en el lugar de la inyección, parestesia de la zona, síndrome pseudogripal y alteraciones menstruales. En el grupo tratado con Betaferon dos mujeres desarrollaron vasculitis necrotizante severa.

Avonex vs. Rebif

Se ha identificado 4 referencias (Panitch *et al.* 2002, 2005; Sandberg-Wollheim *et al.* 2005; Schwid *et al.* 2005, 2007) correspondientes al estudio EVIDENCE que ha comparado de forma directa los dos IFN β -1a (Avonex vs. Rebif). Las cuatro referencias aportaban información de eficacia y seguridad de los fármacos.

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes con EMRR.
- Con \geq 2 brotes en los 2 años previos.
- Con EDDS entre 0-5,5.

Sin tratamiento previo con interferones.

El estudio constaba de dos fases una fase comparativa entre los dos grupos de tratamiento Avonex y Rebif en las que todos los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas (tiempo medio del estudio 64 semanas) y una segunda fase de cruzamiento de 32 semanas de duración y que se inició al final de la fase comparativa. En la fase de cruzamiento los pacientes que habían recibido Avonex cambiaron a Rebif mientras que los de Rebif permanecieron en su grupo inicial.

Eficacia

Las medidas de resultado analizadas fueron:

Medida principal: proporción de pacientes libres de recaídas.

Medidas secundarias:

1. Tasa de recaídas
2. Medidas de RM

La fase comparativa del estudio mostró que el tratamiento con Rebif era más eficaz que el tratamiento con Avonex. El 56% de los pacientes tratados con Rebif permanecieron libres de recaídas frente al 48% de los tratados con Avonex ($p=0,023$), la OR ajustada por centro fue de 1,5 (IC95% 1,1-2,0, $p=0,023$), la probabilidad de permanecer libre de recaídas aumentaba un 50% con el tratamiento con Rebif comparada con el tratamiento con Avonex. Además, el tratamiento con Rebif redujo de forma significativa la tasa de recaída (-17%, $p=0,033$) y prolongó el tiempo hasta la primera recaída (Hazard ratio 0,7, $p=0,002$).

Los análisis de RM mostraron que el Rebif reducía las lesiones T2 activas y la proporción de escáner activos, así como aumentaba la proporción de pacientes con escáner no activos (OR=2,4, $p<0,0001$) comparado con el Avonex.

Aunque la medida de EDSS no estaba recogida en el diseño del estudio y la duración del estudio es corta, fue analizada y no encontraron diferencias significativas en la progresión de la enfermedad entre los dos grupos de tratamiento.

El resumen el tratamiento con Rebif mostró mejores resultados de eficacia en todas las variables analizadas. Además, en la fase de cruzamiento de pacientes desde el grupo Avonex a Rebif, se encontró que estos pacientes mejoraban de forma significativa tanto las medidas de resultado clínicas como las medidas de RM (Tabla 3).

El estudio analizó el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (NAb), encontrando que en el grupo de Rebif la proporción de pacientes en los que se detectó al menos una vez niveles ≥ 20 u/ml era mayor (26%) que la de proporción encontrada en el grupo del Avonex (3%), siendo esta diferencia significativa ($p<0,001$). El 21% de los pacientes del grupo Rebif presentaron niveles ≥ 20 u/ml persistentes a lo largo del estudio. Al comparar la proporción de pacientes libres de enfermedad y la presencia (NAb+) o no (NAb-) de anticuerpos, comprobaron que el 54% de los pacientes NAb+ de Rebif se mantenían libre de recaídas frente al 57% de los pacientes NAb- de Rebif y el 48% de los pacientes del grupo Avonex. Sin embargo, la actividad de la enfermedad (medidas de RM) mostraron que dicha actividad era significativamente mayor en los pacientes con NAb+ que en los NAb- del grupo del Rebif, aunque esta actividad en ambos casos era inferior a la encontrada en los pacientes del grupo Avonex.

Seguridad

Los efectos adversos (EA) observados en el estudio fueron en su mayoría de carácter moderados según los autores. En general fueron un 15% más frecuentes en el grupo de Rebif (9,1 EA/paciente) que en de Avonex (7,9 EA/paciente). Los datos de seguridad obtenidos del estudio son relativos a un seguimiento de 64 semanas. El 83% de los EA descritos en el grupo de Rebif y el 28% en el grupo Avonex estaban relacionados con la vía de administración (reacciones locales en el lugar de la inyección). Los síndromes pseudogripales fueron significativamente más frecuentes en el grupo de Avonex que en el de Rebif (53% y 45% respectivamente, $p=0,031$) aunque la aparición de algunos síntomas de este síndrome como fiebre, mialgia y fatiga fue similar en ambos grupos.

Los EA relacionados con la actividad hepática fueron más frecuentes en el grupo de Rebif (18% vs. 9,8%, $p=0,003$). La proporción de pacientes con niveles altos de alanina transaminasa fue significativamente mayor en el grupo Rebif (65%) que en el Avonex (41%) ($p<0,001$). Aunque subidas de niveles de grado 3 fueron similares. La mayoría de estas subidas fueron transitorias.

Se ha descrito una mayor proporción de pacientes con leucopenia en el grupo Rebif que en el Avonex ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con un descenso persistente de leucocitos fue de 9% en el grupo Rebif frente al 2% en el grupo Avonex ($p < 0,001$).

Otro EA descrito fue depresión, que se observó en el 18% de los pacientes del grupo Rebif y en el 22% del grupo Avonex.

Avonex (IFN β -1a) vs. Betaferon (IFN β -1b)

Se ha identificado un ECA, el estudio INCOMIN, que comparaba directamente el INF β -1a (Avonex) con el INF β -1b (Betaferon) (Durelli *et al.* 2002, Barbero *et al.* 2006).

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes con EMRR de edad comprendida entre 18 y 50 años.
- Con 2 brotes en los 2 años previos.
- Con EDSS entre 1-3,5.

Eficacia

El estudio tubo un seguimiento de 24 meses y la variable clínica principal fue la proporción de pacientes libres de recaída durante los 24 meses. Otras variables secundarias fueron: progresión de la enfermedad (aumento de 1 punto en la escala EDSS mantenida al menos 6 meses y confirmada al final del estudio), la puntuación EDSS, tasa anualizada de recaída, tasa anualizada de recaída tratada con esteroides, proporción de pacientes libres de nuevas lesiones T2 (medida de RM).

El estudio mostró diferencias significativas entre los dos interferones beta, el Betaferon presentaba mayor proporción de pacientes libres de recaída durante los 2 años de tratamiento ($p = 0,03$). El RR de recaída en el grupo de Betaferon comparado con el grupo Avonex fue de 0,76 (IC95% 0,59-0,99) con una NNT=7 (Tabla 3).

El grupo tratado con Betaferon también presentó una media anualizada de recaídas inferior que el grupo Avonex siendo esta diferencia significativa estadísticamente ($p = 0,03$) y aunque también presentó menor número de recaídas tratadas con corticoides esta diferencia no fue significativa (Tabla 3).

La probabilidad de progresión de la enfermedad fue menos de la mitad con Betaferon que con Avonex ($p = 0,005$), siendo el RR de progresión con Betaferon de 0,44 (IC95% 0,25-0,80) comparado con Avonex.

Los análisis de actividad de la enfermedad mediante imágenes de RM se realizaron en sólo 149 pacientes y se observaron que el IFN β -1b presentaba beneficios frente a Avonex en relación a:

- La proporción de pacientes sin lesiones T2 nuevas era mayor que con el Avonex (55% frente a 26%, $p < 0,001$), el RR de lesiones T2 nuevas con Betaferon era de 0,6 (IC95% 0,45-0,8) y el NNT de 3.
- La proporción de pacientes libres de progresión de sus lesiones era mayor que con el Avonex (76% frente a 49%, $p < 0,001$), el RR de progresión de las lesiones con Betaferon era de 0,47 (IC95% 0,429-0,74) y el NNT de 4.
- La proporción de pacientes sin actividad en la RM era mayor que con el Avonex (51% frente a 25%, $p < 0,001$), el RR de actividad en la RM con Betaferon era de 0,65 (IC95% 0,50-0,84) y el NNT de 4.

Seguridad

Ambos tratamientos fueron en general bien tolerados. Los EA descritos fueron: síndrome pseudogripal, fiebre, fatiga, mialgia, depresión leucopenia, incremento de los niveles de enzimas hepáticas, alteraciones tiroideas y desarrollo de NAb. La mayoría de los EA descritos fueron más frecuentes durante el primer mes de tratamiento y fueron disminuyendo con el tiempo. La frecuencia de los EA fue similar en ambos grupos con dos excepciones, las reacciones cutáneas locales (con un caso de necrosis) y la presencia de niveles altos de NAb que fueron significativamente mayores en el grupo tratado con Betaferon. El estudio analizó la correlación entre la presencia de NAb y la actividad detectada por RM concluyendo que el estado NAb+ o NAb- no afectaba el riesgo de tener actividad medida por RM.

Rebif vs. Betaferon

Se ha identificado un ECA, el Danish National Project of IFN β in RRMS, que comparaba directamente el IFN β -1a (Rebif) con el IFN β -1b (Betaferon) (Koch-Henriksen *et al.* 2000, 2006).

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes con EMRR de edad comprendida entre 18 y 55 años.
- Con al menos 2 brotes o recaídas en los 2 años previos.
- Con EDDS entre 0-5,5.

Eficacia

El estudio constaba de la comparación de tres grupos de tratamiento: dos de los grupos eran aleatorizados (IFN β -1a Rebif 6 millones IU \approx 22 μ g una vez a la semana vs. IFN β -1b Betaferon 250 μ g cada 2 días) y el tercer grupo de pacientes no aleatorizados tratados con IFN β -1b Betaferon 250 μ g cada 2 días.

El estudio utilizó una dosis de Rebif 6 veces inferior a la recomendada (44 μ g 3 veces por semana) e incluso inferior a la recomendada para el otro IFN β -1a, el Avonex, que es 30 μ g una vez a la semana.

El estudio no encuentra diferencias significativas entre los dos fármacos en las variables clínicas estudiadas: tasa de recaída anualizada, tiempo libre hasta la 1ª recaída y formación de NAb. También analizaron la progresión de la enfermedad como incremento de al menos 1 punto en la escala EDSS y medidas de resultado de RM como lesiones T2 nuevas o incremento de las existentes, o lesiones T1 (Tabla 3).

La utilización de dosis diferentes de Rebif no permite la comparación de los resultados con las obtenidas en los otros estudios comparativos.

Para intentar estimar la eficacia relativa del Rebif frente a la Betaferon en su dosis recomendada, se ha realizado una comparación indirecta de ambos fármacos utilizando los estudios frente a un tercer comparador común. Para ello se han realizado dos comparaciones indirectas: una en la que el comparador común era el Avonex y otra en la que el comparador común era el Copaxone.

En la una comparación indirecta utilizando los estudios (Evidence e Incomin) que valoraban la eficacia de estos fármacos frente al comparador común Avonex, es importante tener en consideración que el tiempo de seguimiento no es el mismo en los dos estudios, por lo que solamente se ha podido realizar una comparación indirecta de la eficacia con respecto a la variable clínica de proporción de pacientes libres de recaídas o brotes, ya que es la única donde se aportan datos a tiempos de seguimiento similares. Los RR crudos, para estar libre de recaída, se han estimado a partir de los datos aportados por los estudios EVIDENCE a los 16 meses (191 y 163 pacientes libres de recaídas en Rebif y Avonex respectivamente) e INCOMIN a los 13-24 meses (45 y 69 pacientes libres de recaídas en Avonex y Betaferon respectivamente) y fueron los siguientes:

RR Rebif vs. Avonex 1,17 (IC95% 1,01-1,35)

RR Avonex vs. Betaferon 0,68 (IC95% 0,53-0,87)

Se obtuvo que el RR crudo de libre de recaída del Rebif frente a Betaferon era de 0,796 (IC95% 0,597-1,06). Con los datos disponibles de estos dos estudios no existirían diferencias significativas entre los tratamientos con Rebif y Betaferon en cuanto a la proporción de pacientes libres de recaídas a los 13-24 meses de tratamiento.

La comparación indirecta de los dos fármacos usando como comparador común el glatiramero, se ha realizado en las variables proporción de pacientes libres de recaída a los 2 años y en la de riesgo de recaída (proporción de pacientes libres de recaída a lo largo del tiempo de seguimiento). La primera se ha estimado el RR de estar libre de recaída y la segunda se ha estimado mediante la HR.

RR Rebif vs. Glatiramero 1,04 (IC95% 0,94-1,15)

RR Glatiramero vs. Betaferon 1,01 (IC95% 0,92-1,11)

HR Rebif vs. Glatiramero 0,94 (IC95% 0,74-1,21)

HR Betaferon vs. Glatiramero 1,06 (IC95% 0,89-1,26)

El RR crudo de libre de recaída del Rebif frente a Betaferon sería de 1,05 (IC95% 0,915-1,206) y la HR de riesgo de recaída sería de 0,887 (IC95% 0,715-1,099). Las estimaciones indirectas, con los datos disponibles de estos estudios, no detectan diferencias significativas entre los tratamientos con Rebif y Betaferon en cuanto a la proporción de pacientes libres de recaídas y riesgo de recaída a los 2 años de tratamiento.

Seguridad

El estudio danés de Koch-Henriksen no encontró diferencias significativas entre los tratamientos. Los dos tratamientos fueron bien tolerados según los autores y los EA descritos en el estudio fueron: síntomas pseudogripales, fiebre, dolor de cabeza, reacciones en el lugar de la inyección y síntomas depresivos; en los pacientes que siguieron 12 meses de seguimiento la proporciones fueron 9,5%, 4,8%, 5,1% y 4% respectivamente.

Tabla 3: Resultados de eficacia de los estudios comparativos de los INFβ 1a: Avonex vs. Rebif vs. Betaferon; Avonex vs. Rebif y Rebif vs. Betaferon					
Estudio	N	Población	AVONEX (IFNβ -1a LD)	REBIF (IFNβ -1a HD)	BETAFERON (IFNβ -1b)
Etemadifar et al. 2006	90	- Edad 15-50 años - ≥ 2brotes en los 2 años previos - EDSS ≤5	N=30 Reducción TR: 0,8 (IC95% 0,5, 1,2)** Reducción EDSS: 0,1 (IC95% -0,2, 0,5) Pacientes libre recaídas: 20%	N=30 Reducción TR: 1,8 (IC95% 1,3, 2,2)** Reducción EDSS: 0,3 (IC95% 0,03 0,5)* Pacientes libre recaídas: 56,7%	N=30 Reducción TR: 1,5 (IC95% 0,1,2, 1,8)** Reducción EDSS: 0,7 (IC95% 0,5, 0,9)** Pacientes libre recaídas: 43,3%
Mazdeh et al. 2010	90	- Edad 14-50 años - EDSS <6	N=30 Reducción recaídas: 0,4 Reducción EDSS: 1,28	N=30 Reducción recaídas: 1,2 Reducción EDSS: 1,26	N=30 Reducción recaídas: 0,6 Reducción EDSS: 1,30
EVIDENCE†	677	- Pacientes EMRR. - ≥ 2brotes en los 2 años previos - EDSS: 0-5,5. - Sin tto IFNβ previo	N=338 Pacientes libre recaídas: 48% TR: 0,65 Tiempo hasta 1ª recaída:6,7	N=339 Pacientes libre recaídas: 56% TR: 0,54 Tiempo hasta 1ª recaída:13,5 (Hazard ratio 0,7, p=0,002) Pacientes con escáner no activos: OR=2,4**	
INCOMIN† Durelli et al. 2002 Barbero et al. 2006	188	- Pacientes EMRR - Edad 18-50 años - 2brotes en los 2 años previos - EDSS 1-3,5	N=92 Pacientes libre recaídas: 51% TR anualizada: 0,7 Media EDSS: 2,5 Pacientes con progresión en EDSS: 30% Pacientes sin nuevas T2: 26% Pacientes sin actividad RM: 25% Pacientes sin aumento lesiones RM: 49%		N=96 Pacientes libre recaídas: 36% TR anualizada: 0,5 Media EDSS: 2,1 Pacientes con progresión en EDSS: 13% Pacientes sin nuevas T2: 55% Pacientes sin actividad RM: 51% Pacientes sin aumento lesiones RM: 76%
Danish Multiple Sclerosis Group‡ Koch-Henriksen et al. 2000, 2006	188	- Pacientes EMRR - Edad 18-55 años - ≥2brotes en los 2 años previos - EDSS 0-5,5		N=143 TR anualizada: 0,70 (IC95% 0,6-0,81) Tiempo hasta 1ª recaída:450 días Pacientes con aumento 1 punto EDSS: 25,1%	N=158 TR anualizada: 0,71 (IC95% 0,61-0,82) Tiempo hasta 1ª recaída:431 días Pacientes con aumento 1 punto EDSS: 20,9%

Tto: tratamiento; TR: Tasa de recaída; *p<0,05; ** p<0,001; † p<0,05 entre los grupos de tto, ‡sin diferencias significativas entre ttos.

Resultados de eficacia y seguridad relativa de glatiramero con respecto a los interferones beta

Eficacia y seguridad de glatiramero vs. IFN β 1-a (Rebif)

Se ha identificado un ensayo que comparaba directamente ambos fármacos, el estudio REGARD (Mikol *et al.* 2008).

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes con EMRR de edad comprendida entre 18 y 60 años.
- Con al menos 1 brote o recaída en los 12 meses previos.
- Con estabilidad clínica o mejora neurológica durante las 4 semanas previas al proceso de aleatorización.
- Con EDDS entre 0-5,5.
- Sin tratamiento previo con alguno de los fármacos de estudio.

Eficacia

El estudio se realizó con un seguimiento de 96 semanas. La estimación de tamaño muestral necesario para detectar diferencias en el tiempo de recaída fue de 736 pacientes en cada grupo de tratamiento, aunque en el estudio recogió un total de 764 en total repartidos en dos grupos de 386 y 378 pacientes. Las medidas de resultado analizadas fueron:

- Tiempo hasta la primera recaída expresado como Hazard ratio (HR)
- Medidas RM:
 - Lesiones con gadolinium
 - Lesiones T2 activas (nuevas o previas con aumento de actividad).
 - Combinación de lesiones activas (gadolinium y T2) (CUA)
 - Cambio en el volumen de las lesiones T2 y en las de gadolinium.

Los autores evaluaron los datos mediante análisis por intención de tratar y por tratamiento y encontraron que los resultados eran similares.

No se encuentran diferencias significativas entre los tratamientos en la variable principal, el tiempo hasta la primera recaída, estimándose un HR de 0,94 (IC 95% 0,74-1,21; p=0,64).

Tampoco encontraron diferencias significativas en el número de lesiones T2 activas, sin embargo sí encontraron diferencias significativas en las lesiones detectadas por RM con gadolinium y la combinación de lesiones (CUA), en el grupo tratado con Rebif tanto la media de lesiones con gadolinium como la media de lesiones CUA eran menores que las del grupo de Copaxone (p=0,0002, p=0,01, respectivamente). También observaron una reducción del volumen cerebral a las 96 semanas en el grupo de Rebif mayor que la observada en el grupo de Copaxone (p=0,018).

Se encontró que un tercio de los pacientes de cada grupo (32,6% Rebif y 35% Copaxone) sufrieron al menos una recaída durante las 96 semanas de seguimiento, no se encontró diferencias significativas en la proporción de pacientes libres de recaídas.

Seguridad

En ambos grupos el 95% de los EA descritos fueron leves o moderados. Encontraron proporciones similares de EA relacionados con los tratamientos en ambos grupos, Rebif 632 EA de 1880 (34%) Copaxone 618 EA de 1917 (32%).

Los EA que fueron significativamente más frecuentes en el grupo del Rebif que en el de glatiramero fueron en general de carácter sistémico: síndromes pseudogripales, dolor de cabeza, mialgia e incremento en los niveles de alanina aminotransferasa; por el contrario los EA significativamente más frecuentes en el grupo de Copaxone fueron de carácter local: prurito, hinchazón e induración en la zona de inyección aunque también se observó de forma significativa un mayor frecuencia en la aparición de disnea en el grupo de Copaxone.

En el grupo de Redif encontraron que de 288 pacientes de los que se disponía datos de desarrollo de NAb, el 26% de ellos fueron NAb+ a las semanas 72 y 96. La presencia de anticuerpos no afectó a la eficacia clínica, no encontrando diferencias significativas en el tiempo hasta la 1ª recaída ni en la proporción de pacientes libres de recaída entre pacientes NAb+ y NAb-. Aunque si observaron que en los pacientes NAb- la media de lesiones con ganolinium era inferior a la de los pacientes NAb+ (diferencia de medias=-0,26, p=0,014).

En el grupo de Copaxone a las 96 semanas el 95% de los pacientes con datos disponibles (366) presentaron anticuerpos de unión al glatiramero.

Eficacia y seguridad de glatiramer vs. IFNβ 1-b (Betaferon)

Se han identificado dos ensayos que comparaban directamente Copaxone y Betaferon, los estudios BEYOND (O'Connor *et al.* 2009) y BECOME (Pachner *et al.* 2009; Cadavid *et al.* 2009). El BEYOND comparaba dos dosis diferentes de Betaferon (500 y 250 µg) y el glatiramero (20 mg) y sus medidas de resultado fueron principalmente clínicas estimando el riesgo de recaída, la progresión en la escala EDSS y volumen de lesiones T1 hipotensas. El estudio BECOME comparó Betaferon (250 µg) con Coapxone (20 mg) y se centró en los análisis de resultados de RM como medida de actividad de la enfermedad.

La población del estudio BEYOND presentaba las siguientes características:

- Pacientes con EMRR de edad comprendida entre 18 y 55 años.
- Con al menos 1 brote o recaída en los 12 meses previos.
- Con EDDS entre 0-5.
- Sin tratamiento previo con alguno de los fármacos de estudio

La población del estudio BECOME incluía pacientes con EMRR o con síntomas clínicamente aislados de posible EM sin tratamiento previo.

El seguimiento en los pacientes del BEYOND se realizó al menos durante 2 años, siendo el tiempo medio de seguimiento de 3,5 años. El seguimiento en el estudio BECOME fue de 2 años.

Eficacia

El estudio BEYOND no detectó diferencias significativas ni entre las dos dosis de Betaferon ni entre el Betaferon y el Copaxone en la reducción del riesgo de recaída en dos años, los HR estimados fueron: 0,93 (IC95% 0,81-1,07) en la comparación de las dos dosis de Betaferon, 0,98 (IC95% 0,82-1,18) en la comparación de 500 µg Betaferon con Copaxone y 1,06 (IC95% 0,89-1,26) en la comparación de 250 µg Betaferon con Copaxone. Tampoco se observaron diferencias en la proporción de pacientes libres de recaídas y en la progresión en la escala EDSS a los 2 años. Los resultados de la actividad de la enfermedad medida mediante

imágenes de RM no mostraron diferencias significativas entre los grupos en el volumen de las lesiones T1 hipotensas entre los grupos; sin embargo si observaron diferencias en las lesiones T2 que fueron controladas mejor con Betaferon.

El estudio BECOME diseñado específicamente para valorar resultados de actividad de la EM mediante imágenes de RM como medida de la inflamación cerebral, no mostró diferencias significativas en las lesiones activas combinadas por paciente ni en la aparición de nuevas lesiones por paciente en los grupos de comparación. Tampoco encontraron diferencias significativas en el número de recaídas ni en la frecuencia de recaídas por paciente en cada grupo.

Seguridad

La incidencia de EA fue similar en los tres grupos de comparación analizados en el estudio BEYOND. Los síntomas pseudogripales y el incremento de los niveles de enzimas hepáticas fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con Betaferon; sin embargo en el grupo de Copaxone fueron significativamente mayores los efectos producidos por reacción en el lugar de la inyección, además sólo se detectó lipoatrofia en el grupo tratado con Copaxone.

El estudio BECOME no recoge información sobre EA de los tratamientos aunque analiza la relación entre la aparición de anticuerpo neutralizantes y la actividad de la enfermedad (imágenes RM), encontrando una correlación entre altos niveles de NAb y la reducción de la eficacia terapéutica (lesiones MR).

Discusión

Los dos estudios que comparan directamente los tres fármacos de interés son estudios con problemas metodológicos, sobre todo el de Mazdeh *et al.* 2010. El estudio de Mazdeh *et al.* 2010 no detectó diferencias significativas en la reducción de la media de recaídas tras los tratamientos. Por el contrario, el otro estudio, Etedimar *et al.* 2006, mostró que los tres fármacos eran efectivos, reduciendo la tasa de recaídas a los 2 años de manera significativa. La comparación de las tasas de recaídas entre los tres fármacos recogidas en este estudio, permite estimar que el RR de recaída del Rebif frente a Avonex es de 0,54 (IC95% 0,35-0,85), el RR de Betaferon frente a Avonex es de 0,71 (IC95% 0,49-1,02) y el de Rebif frente a Betaferon es de 0,76 (IC95% 0,46-1,28); estos datos sugieren que el Rebif reduce de manera significativa las recaídas a 2 años frente a Avonex pero la reducción observada frente a Betaferon no es estadísticamente significativa. La comparación entre Betaferon y Avonex indica que el Betaferon sería más eficaz que el Avonex aunque el intervalo de confianza está rozando la significación estadística. En la medida de la discapacidad (escala EDSS) Avonex no reduce de forma significativa la escala EDSS, Rebif reduce la escala de forma estadísticamente significativa aunque esta reducción no es clínicamente relevante (reducción en la EDSS <0,5) mientras que sólo el Betaferon mejora la escala EDSS de forma significativa tanto estadística como clínicamente.

Los dos estudios presentan escaso número de pacientes 30 en cada grupo de comparación, este tamaño de muestra tan pequeño podría explicar la falta de diferencias significativas entre las eficacias de los fármacos. El hecho de no detectar diferencias significativas en la reducción de la media de recaídas tras los tratamientos no significa que no las pueda haber sino que el diseño podría no tener la capacidad suficiente para detectarlas.

Los estudios que comparan los tres fármacos presentaban resultados contradictorios y por lo tanto no concluyentes, uno no encuentra diferencias entre los tres fármacos y el otro muestra que los interferones de HD (Rebif y Betaferon) presentan mejores resultados de eficacia que el Avonex.

Los estudios que comparaban directamente los interferones beta dos a dos mostraron que de los dos interferones beta-1a, el Rebif (44 µg/3 veces por semana) mostraba mejores resultados de eficacia que el Avonex (30 µg/1 vez por semana) (estudio Evidence); y que el interferón beta-1b (Betaferon) a su vez presentaba mejores resultados de eficacia que el Avonex (estudio Incomin). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Etedimar *et al.* 2006 mencionados previamente.

El estudio que comparaba Rebif con Betaferon no encontraba diferencias entre los fármacos, pero este estudio era de menor validez interna que los anteriores y además utilizaba una dosis de Rebif 6 veces inferior a la recomendada y a la usada en el estudio Evidence por lo que los resultados de este estudio no pueden ser considerados para valorar la eficacia relativa del Rebif con respecto al Betaferon. Las comparaciones indirectas realizadas en el presente informe, entre el Betaferon y el Rebif, utilizando estudios de ambos fármacos frente a comparadores comunes (Avonex y Glatiramero) no detectaron diferencias significativas en la proporción de pacientes libres de recaídas y el tiempo de la primera recaída entre los dos interferones de alta dosis a los 12-24 meses de seguimiento, aunque esta estimación es una estimación cruda de una única variable y que puede verse afectada de forma importante por factores de ajuste, además de que está basada en dos comparaciones indirectas entre dos únicos estudios, por lo que debe tomarse con mucha cautela. Para contrastar estas estimaciones, se ha realizado una comparación indirecta entre los dos interferones utilizando los datos de los ensayos pivotaes de ambos fármacos frente a placebo

(PRISMS Study Group, 1998; The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Los datos de estos estudios permitieron estimar que el RR de estar libre de recaída de Rebif vs. placebo era de 2,00 (IC95% 1,35-2,95) y el RR de Betaferon vs. placebo era de 1,98 (IC95% 1,19-3,30); la comparación indirecta de estos datos calculó que el RR de estar libre de recaída a dos años de Rebif vs. Betaferon era de 1,01 (IC95% 0,531-1,92), no encontrando al igual que las otras comparaciones indirectas diferencias de eficacia entre los dos fármacos.

Todas estas comparaciones indirectas entre los dos interferones de alta dosis sugieren que ambos fármacos podrían presentar eficacias similares en cuanto a la proporción de pacientes libres de recaídas a 2 años. Sin embargo, estas comparaciones indirectas presentan muchas limitaciones y aunque sugieren que ambos fármacos podrían tener eficacias similares, sus resultados no poseen la robustez estadística suficiente para obtener conclusiones fiables o para poder detectar las posibles diferencias de eficacia entre ellos; aunque pueden servir como orientación a la hora de diseñar futuros ensayos clínicos destinados a estimar sus eficacias relativas.

En cuanto a los estudios de RM (actividad de la enfermedad) hay que tener en cuenta que se trata de una variable de resultado subrogada, por lo que es difícil valorar su impacto en la progresión de la enfermedad; aunque estudios parecen mostrar que el Rebif reduciría la actividad frente al Avonex.

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes por el tratamiento con IFN β , que podrían reducir el efecto terapéutico del fármaco a lo largo del tiempo, aunque hasta el momento no se ha determinado su impacto en la enfermedad. Los estudios que los han analizados son estudios de corta duración lo que limita sus conclusiones, aunque el estudio BECOME ha encontrado una correlación entre la presencia de NAb y la reducción de eficacia terapéutica medida mediante imágenes de lesiones por RM.

El glatiramero parece presentar eficacias similares a los interferones de alta dosis, Rebif y Betaferon, en cuanto a riesgo de recaídas aunque los interferones mostraron un mejor control de las lesiones T2.

Los EA fueron en su mayoría moderados aunque no se puede obviar el hecho de que en el estudio EVIDENCE 5,6% (Rebif) y el 5,3% (Avonex) de los pacientes tratados abandonaron el tratamiento debido a los EA, y los principales motivos fueron síndrome pseudogripales, niveles altos de enzimas hepáticas, reacciones en el lugar de la inyección y depresión (Schwid *et al.* 2007).

Conclusiones

- Los interferones de altas dosis, Rebif y Betaferon, presentan mayor eficacia en la reducción de brotes o recaídas a corto plazo que el interferón Avonex.
- La evidencia disponible no permite estimar de manera fiable la eficacia relativa del Rebif y frente al Betaferon.
- El Copaxone, Rebif y Betaferon no presentan diferencias significativas en su eficacia en cuanto al riesgo de recaída a 2 años.

Referencias

- (1) Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008; 71:129-35.
- (2) Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50:683-91.
- (3) Barbero P, Bergui M, Versino E, Ricci A, Zhong JJ, Ferrero B et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1 for multiple sclerosis (INCIMIN trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with NAb. *Mult Scler*. 2006; 12:72-6.
- (4) Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976-83.
- (5) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD003982.
- (6) Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16; (2):CD005278.
- (7) Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1 for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-60.
- (8) Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113: 283-7.
- (9) Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, Bennett D, Cuffel R, Divan B, et al. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *Eur Neurol* 2008; 60:1–11.
- (10) Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis. A systematic review. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2161-9.
- (11) Goodin DS. Disease modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology* 2008; 71(Supplement 3):S8–S13.
- (12) Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45:1268-76.
- (13) Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; 50:701-8.
- (14) Koch-Henriksen N.; Sorensen P.S. and The Danish Multiple Sclerosis Group. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2000; 6:172-5.
- (15) Koch-Henriksen N; Sorensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K et al. A randomized study of two interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056-60.

- (16) La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD004678.
- (17) Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. *Acta Med Iran.* 2010; 48: 83-8.
- (18) Mikol D, Barkhof F, Chang P, Jeffery DR, Schwid SR, Uitdehaag MJ et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs. Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD]study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.*2008;7: 903-14.
- (19) Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M, A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis; comparison of different formulations. *Int J Pharmacol.* 2010; 6:638-44.
- (20) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.*2009;8: 889-97.
- (21) Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci.* 2011; 302: 96-105.
- (22) Pachner AR, Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J. Effect of anti-IFNβ antibodies on MRI lesions of MS patients in the BECOME study. *Neurology* 2009; 73: 1485-92.
- (23) Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the Evidence trial. *J Neurol Sci.* 2005; 239: 67-74.
- (24) Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology.* 2002; 59: 1496-506.
- (25) PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
- (26) Qizilbash N, Méndez I, Sánchez-de la Rosa R. Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2012; 34:159-176.e5.
- (27) Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Färkkilä M, Hurwitz B, Lapierre Y et al. Comparative tolerance of INF beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The Evidence study. *J Neurol.*2005; 252: 8-13.
- (28) Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) Study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2007;29: 2031-48.
- (29) Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005; 62:785-92.
- (30) The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group. Interferon β-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655-61.
- (31) Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- (32) Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2012; 34: 857-69. e9.

Anexos

Anexo 1: Estrategias de búsquedas en las bases de datos MedLine y Embase

Ovid-MEDLINE (hasta 9 noviembre 2012):

1	*Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/
2	("Multiple Mclerosis" or MS or RRMS).ti,ab.
3	1 or 2
4	((("Interferon beta-1b" or IFN-1b or Betaseron* or Betaferon*) and ("Interferon beta-1a" or Avonex* or Rebif* or Glatimare or Copaxone* or IFN-1a)).af.
5	((("Interferon beta-1a" or Avonex* or Rebif* or IFN-1a) and ("Interferon beta-1b" or Betaseron* or Betaferon* or Glatimare or Copaxone*)).af.
6	(Rebif* and Avonex*).af.
7	4 or 5 or 6
8	((Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial).pt. or Random*.ti,ab.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))
9	and/3,7-8

EMBASE (hasta 9 noviembre 2012):

1	'Multiple Sclerosis':ab,ti OR ms:ab,ti OR rrms:ab,ti
2	'Interferon beta-1b' OR 'ifn 1b' OR Betaseron* OR Betaferon* AND ('Interferon beta-1a' OR Avonex* OR Rebif* OR Glatiramer* OR Copaxone* OR 'ifn 1a')
3	'Interferon beta-1a' OR Avonex* OR Rebif* OR 'ifn 1a' AND ('Interferon beta-1b' OR 'ifn 1b' OR Betaseron* OR Betaferon* OR Glatiramer* OR Copaxone*)
4	Rebif* AND Avonex*
5	2 OR 3 OR 4
6	1 AND 5
7	'Randomized Controlled Trial'/de OR Random*:ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
8	#6 AND #7 AND [embase]/lim

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

