



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

***“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA  
DE LOS FÁRMACOS  
INMUNOMODULADORES INDICADOS  
PARA EL TRATAMIENTO DE LA  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE.”***

Autores: Cristina López Izquierdo y Bárbara Fernández Rodríguez

D.N.I.: 71301657R y 05465338D

Tutor: Javier Bécares Martínez

Convocatoria: Junio 2015

• Resumen: Introducción y Objetivos: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante progresiva de carácter autoinmune con un alto impacto en la sociedad. Actualmente se trata con medicamentos inmunomoduladores parenterales y terapias orales recientemente instauradas, de las cuales es necesario estudiar su conveniencia para la actualización de los protocolos médicos. Además, hay dos fármacos parenterales usados en la EM muy activa, que son Tysabri y Gilenya. Metodología: El método de obtener las diversas variables a analizar es la lectura de las fichas técnicas, informes públicos de evaluación, y ensayos clínicos pivotaes de los fármacos actuales. Se realizan una serie de tablas con el programa Microsoft Excel de cada fármaco individual y una tabla comparativa con las variables más significativas para la eficacia adicionando información complementaria de otros valores clave. Resultados: La tasa anual de recidivas (TAR) de los nuevos fármacos orales presenta una diferencia con placebo de aproximadamente 0,2 puntos, mientras que los parenterales de aproximadamente 0,3 puntos y en torno a 0,5 los indicados para EM muy activa. Algunos estudios de especial importancia serían: el estudio TENERE, que enfrentó Aubagio contra Rebif y cuyo principal objetivo fue el riesgo de fallo de tratamiento, aunque no obtuvo valores estadísticamente significativos; el estudio TRANSFORMS demostró una disminución de TAR de Gilenya(0,33) frente a Rebif (0,16). El estudio CONFIRM enfrentó indirectamente Tecfidera y Copaxone, obteniendo en ambos una disminución similar de 0,4 a 0,22 en el primer caso y 0,4 a 0,28 en el segundo. Los efectos adversos más comunes fueron de tipo infeccioso, y los más graves se consideraron manejables (excepto en Tecfidera que se recomienda control analítico y en Tysabri vigilancia de la aparición de leucopatía multifocal progresiva). Copaxone, Rebif, Betaferon y Avonex (fármacos parenterales) incluyen frecuentemente problemas de administración, y síntomas gripales que suelen mejorar con el uso. El precio del tratamiento con Copaxone, Rebif, Betaferon y Avonex es aproximadamente 500 euros/mes menos que Aubagio y Tecfidera y 1000 euros/mes menos que Tysabri y Gilenya. Discusión y Conclusión: En la mayoría los ensayos comparados se enfrenta el fármaco en estudio frente a placebo; esto supone dos problemas: en primer lugar el problema ético que plantea tratar con placebo habiendo alternativas terapéuticas y en segundo lugar, en los ensayos clínicos estudiados no se enfrentan de manera directa los fármacos, y su validez es cuestionable. Aún así, la diferencia que pudiera haber entre la eficacia de los fármacos orales y los parenterales está salvada por la considerable mejora en la calidad de vida de los pacientes, justificando, en su caso, el cambio de tratamiento.

## Abstract

Introduction and objectives: Multiple Sclerosis (MS) is a progressive autoimmune, inflammatory neurological disease of the central nervous system that causes demyelization. This disease has a high impact in our society. Currently, is treated with parenteral immunomodulatory drugs and recently put in place, oral therapies that make necessary to study their suitability in order to update treatment protocols. Specifically, Tysabri and Gilenya treat active MS Methods: The way to get the variables was reading data sheets, public evaluation reports, and pivotal trials of the drugs. We made tables with Microsoft Excel program of each individual drug and a comparative table with the most significant variables and other key factors Results The annualized relapse rate (ARR) of the new oral drugs have approximately a difference of 0.2 points against placebo whereas parenteral conventional drugs about 0.3 and about 0.5 the drugs for the activated MS. The primary composite endpoint of the TENERE trail was time to failure of Aubagio against Rebif. No difference was observed between these two drugs. TRANSFORMS trail demonstrated a decrease in the ARR of Gilenya (0.33) against Rebif (0.16). CONFIRM trail indirectly compared tecfidera and copaxone, showing, in both case, a decrease of ARR: from 0.4 to 0.22 and a 0.4 to 0.28 respectively. More common side effects were infections; and the the most damaging were manageable (excluding Tecfidera, in which is recommended an analytical control and in Tysabri that can cause a multifocal progressive leucopathy). Copaxone, Rebif, Betaferon and Avonex (parenteral drugs) usually cause way administration problems and flu symptoms that usually get better with use. The price is approximately 500€ per month cheaper in Rebif, Betaferon, Copaxone and Avonex than in Aubagio and Tecfidera, and 1000€ per month cheaper than Tysabri and Gilenya. Discussion and conclusion: in most trails compared, the drug is study against placebo; that leads us to two problems: in first place the ethical problem of using placebo to treat any disease having therapeutic alternatives commercialized; and secondly, the drugs are not directly compared, so its validity is questionable. Despite these questions, the difference that may exist between the effectiveness of oral and parenteral drug is saved by the considerable improvement in the quality of life of patients, so the change of treatment could be justified.

• **Introducción y Antecedentes:**

○ **LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE:**

La esclerosis múltiple es una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral. Lo más significativo de esta enfermedad es la desmielinización crónica del sistema nervioso central que, probablemente, tenga una base autoinmune mediada por linfocitos T (LT) activados frente a antígenos del complejo mielina-oligodendrocito. La activación de estos LT provocaría una inflamación y atracción de células inmunitarias a la zona, destruyendo la vaina de mielina, enlenteciendo la transmisión del impulso nervioso. (Luna Calcaño, 2014)

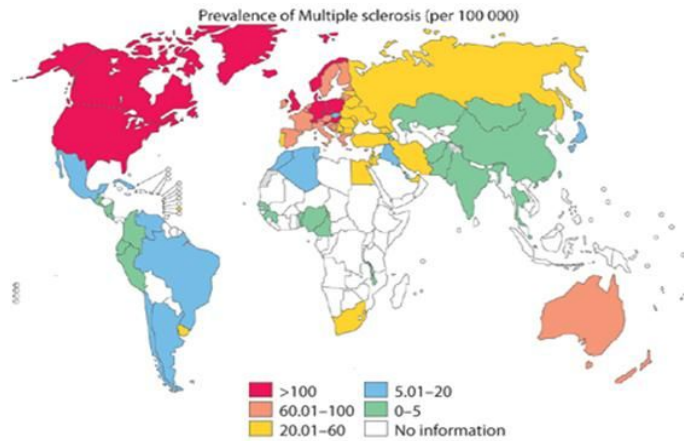
○ **PATOGENIA**

La hipótesis más aceptada actualmente postula que la EM es el resultado de una determinada predisposición genética y de un factor ambiental por el momento desconocido, que provocaría células T autorreactivas que, tras un periodo de latencia-de entre 10 y 20 años según algunos autores– serían activadas por un factor sistémico o local. Esto originaría una reacción autoinmune que desencadenaría la reacción de inflamación y desmielinización. No está clara la naturaleza de este factor aunque se considera que estarían implicadas enfermedades virales y autoinmunes, que serían las que inducirían la formación de placas (Porrás-Betancourt, Núñez-Orozco, Plascencia-Álvarez, Quiñones-Aguilar, & Sauri-Suárez, 2007)

○ **EPIDEMIOLOGÍA**

La EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente entre los adultos jóvenes de Europa y Norteamérica. (Porrás-Betancourt, Núñez-Orozco, Plascencia-Álvarez, Quiñones-Aguilar, & Sauri-Suárez, 2007)

Existe una distribución irregular a lo largo del mundo, detectándose mayor frecuencia en la latitud norte. En Europa, la prevalencia es elevada, al igual que en EE.UU. y Canadá. Los estudios étnicos han establecido poblaciones aparentemente resistentes a la EM, como en el caso de los lapones, maoríes de Nueva Zelanda, indios de Norteamérica, en contraposición a la población escandinava, que es la más afectada. (Carretero Ares, Bowakim Dib, & Acebes Rey, 2001)



(Cell Biology of Disease and Exercise, 2012)

○ **TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Brote (recidiva, o recaída): Se considera la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas. El tiempo entre dos brotes no debe ser inferior al mes, presentándose en muchas ocasiones con distintos síntomas.

Remisión: Es la mejoría hasta la desaparición de los síntomas presentes al menos durante 24 horas, permaneciendo al menos 1 mes libre de síntomas.

(Carretero Ares, Bowakim Dib, & Acebes Rey, 2001)

a) Forma **remitante-recurrente (EMRR)**. Es el tipo más frecuente y afecta a más del 80% de las personas con EM. Durante las primeras apariciones de lesiones no suele haber síntomas. Los brotes son intermitentes y entre ellos no suele haber progresión de la EM

b) Forma **progresiva secundaria (EMSP)**: Entre un 30 y un 50% de los pacientes que sufren inicialmente EMRR desarrollan esta forma avanzada de esclerosis. La EMSP se caracteriza por una progresión continua con o sin recidivas ocasionales, remisiones poco importantes y fases de estabilidad.

c) Forma **progresiva primaria (EMPP)**. sólo afecta al 10% de todos los pacientes con EM. Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas sin un periodo intermedio de remisión

d) Forma **progresiva recidivante (EMPR)**: Es una forma atípica, en la que hay progresión desde el comienzo, pero a diferencia de los pacientes con EMPP, éstos muestran brotes agudos claros, con o sin recuperación completa. Los periodos entre brotes se caracterizan por una progresión continua.

(Palomo & Arrazola, 2011)

Un 10-20% de los pacientes, sin embargo, se mantiene sin secuelas importantes 15 años después del inicio (EM benigna), pero en un 1-3% de los casos los pacientes acumulan una gran discapacidad en muy poco tiempo (EM maligna).

*Distribución Mundial de los Tipos de Esclerosis Múltiple*



Si bien el pronóstico es difícil de predecir, los estudios de historia natural muestran que la esperanza de vida de los pacientes se reduce en 10 años cuando se compara con la población normal apareada por edad y sexo. (Fernández, 2005)

(Jorge, Florida, Edison, & Cerrud, 2013)

○ **DIAGNÓSTICO DE EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA (EMCD).**

Los criterios utilizados son los establecidos por McDonald, realizados en 2001 y sobre los cuales se han realizado múltiples actualizaciones, hasta los actuales del 2010

Su diagnóstico se centra la determinación de eventos separados en el tiempo (DIT) y en el espacio (DIS) de las lesiones desmielinizantes. (Blanco, Saiz, & Graus, Noviembre de 2005) (Minsal, Fecha 1ª Edición: Julio 2008 Fecha actualización: 2010)

Definición de DIS y DIT: (Polman, Reingold, Banwell, Clanet, & Cohen, 2012)

- DIT: Lesión nueva T2 y/o realizada por gadolinio en una RM de seguimiento o bien lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste.

- DIS aquel evento que cumple con los criterios de Barkhof y Tintoré, que fueron simplificados por Swanton et al.: Por RM apreciación de  $\geq 1$  Lesión T2 en por lo menos dos de las cuatro áreas del SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial o medula espinal) sin necesidad de realizado por gadolinio.

Valoración del estado clínico: escala discapacidad kurtzke (EDSS). Sirve para evaluar el

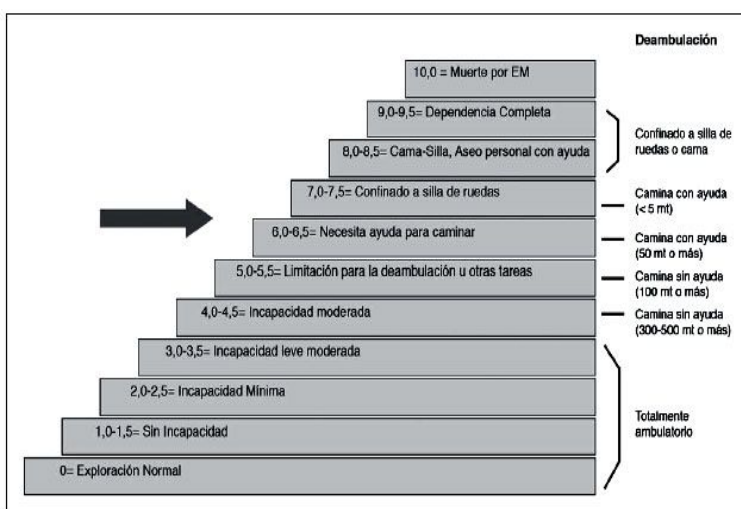


Figura 1. Esquema de la Escala de Discapacidad EDSS de Kurtzke.

estado funcional de las personas con EM, ya que es uno de los criterios a tener en cuenta para el seguimiento y evaluación del tratamiento (Carretero Ares, Bowakim Dib, & Acebes Rey, 2001)

(Nogales-Gaete, Aracena, & Agurto, 2010)

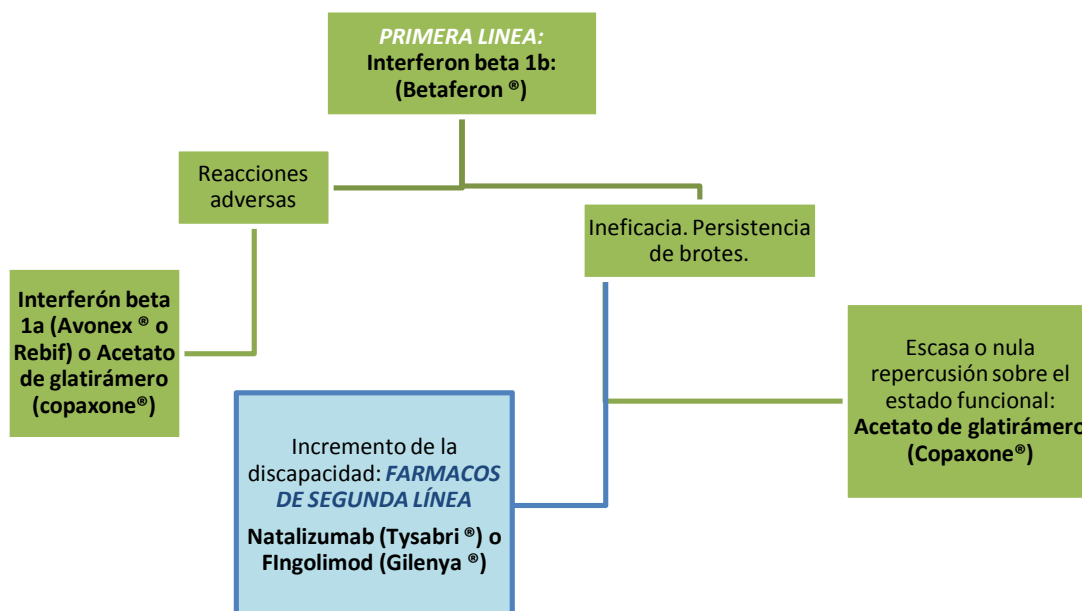
○ **TRATAMIENTO**

1) Tratamiento agudo o de los brotes

El tratamiento habitual son corticoides, pero en pacientes con brotes graves e intolerancia a los corticoides o mala respuesta al tratamiento con estos, la plasmaféresis podría ser una alternativa. (Neurowikia, portal de contenidos de neurología, 2010)

2) Tratamiento crónico o modificador de la enfermedad:

De los fármacos con los que contamos actualmente en el mercado en España ninguno es capaz de curar la enfermedad, solo de alargar el tiempo entre brotes o disminuir la progresión de la discapacidad provocada por esta enfermedad. En la actualidad destacan los siguientes fármacos para el tratamiento de la **EM remitente-recurrente**



(García Merino, Fernández, Montalbán, De Andres, & Arbizu, Julio - Agosto 2010)

Actualmente se han comercializado nuevos fármacos orales de primera línea: Teriflunomida (Aubagio) y dimetilfumarato (Tecfidera)

Se utiliza Rebif 44 microgramos 1 inyección subcutánea semanal (como uso compasivo) en el síndrome desmielinizante aislado (SDA) que presenta riesgo de conversión a EM (cumple algunos criterios DIS y/o DIT o presenta IgG, IgM o bandas oligoclonales de las mismas).

En la esclerosis múltiple progresiva primaria no hay evidencia de eficacia de tratamiento alguno en esta forma de la enfermedad.

### 3) Tratamiento sintomático

Se prescriben varios medicamentos para el tratamiento de dolores neuropáticos crónicos, la espasticidad y las fasciculaciones musculares, entre otras alteraciones. (Neurowikia, portal de contenidos de neurología, 2010)

#### **• Objetivos**

Debido a la aparición en el mercado durante los últimos años de nuevos fármacos para la esclerosis múltiple (Aubagio, Gilenya, y Tecfidera) se hace necesario realizar una comparación entre ellos para averiguar cual podría aportar más beneficios para la salud y para las condiciones de vida del paciente.

El propósito principal del trabajo es la comparación de los valores más influyentes en la eficiencia de los medicamentos inmunomoduladores más utilizados en el tratamiento crónico de la esclerosis múltiple.

Los valores elegidos para representar dicha eficiencia son la eficacia, el mecanismo de acción, el precio, la vía de administración, la posología y los principales efectos adversos presentados de manera frecuente.

#### **• Metodología.**

El método de obtener las diversas variables a analizar es la lectura de las fichas técnicas, informes públicos de evaluación, y ensayos clínicos pivotaes y los más relevantes de los fármacos más utilizados:

Aubagio® (Teriflunomida), Gilenya® (Fingolimod), Tecfidera® (dimetilfumarato), Tysabri® (natalizumab), Copaxone ® (acetato de glatirámero), Rebif® (Interferón b-1a), Avonex® (Interferón beta-1a) y Betaferon® (Interferón b-1b).

Para obtener los resultados de manera más visual, se utiliza el programa Microsoft Excel, realizando una serie de tablas que se detallan a continuación, en la que se representa para cada fármaco, los estudios más relevantes, y las variables medidas en ese estudio.

(Agencia española de medicamentos y productos sanitarios)



## Acetato de glatiramer (COPAXONE®) 20 mg/ml solución inyectable

Indicación	*** p<0,001, ** p<0,01 * p<0,05	Duración del estudio	Tasa anual de recaídas	Reducción del nivel de discapacidad	Observaciones	Precio
✓ 1º episodio clínico y alto riesgo para el desarrollo de EMCD  ✓ Reducir la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios con EM remitente-recurrente.	1991 - 1994 20 mg GA vs placebo sc diaria n=251pac EMRR (18-45años) ≥ 2 brotes en los 2 últ. años	24 meses	29% reducción* <b>1.19</b> vs <b>1.68</b>	fue significativa cuando se medía como pacientes que aumentaba un punto o mas en la escala EDSS	Los pacientes con un nivel de discapacidad mayor al comienzo del estudio sufrieron un mayor número de recaídas durante el estudio.El mayor efecto terapéutico se observó en pacientes EDSS 0-2	28 jeringas precargaas 1mL PVPiva 870,65€ PVL 781,25€

## REBIF® Interferón b-1a

Indicación	*** p<0,001, ** p<0,01 * p<0,05 #no estadísticamente significativo	Duración del estudio	Nº recaídas/año (%)	Nivel de discapacidad	Actividad en T2	Actividad única combinada mensual [T1+T2]	% Acumulación BOD	Observaciones	Precio
✓ Tratamiento de la esclerosis múltiple en brotes.	PRISMS(Rebif® 22 y 44 µg SC tiw vs placebo n=560 EMRR ≥2 brotes en los 2 últ. Años. EDSS 0-5,0	2 años (ampliado a 4 años)	(1,82 vs 1,73 vs 2,56) respectivamente en dos años **	18.5 meses (22 µg grupo) y 21.3meses (44 µg grupo), 11.9 meses grupo placebo*	-67% (22 µg), -78%(44 µg;) *** comparado con placebo		-1.2%( grupo de 22 µg) -3.85% (grupo 44 µg); p ≤ 0.0001)mientras que aumentó (+ 10.9%)en el grupo de placebo	El seguimiento del tratamiento durante dos años más, PRISMS-4, asignando a todos los pacientes tratamiento con Rebif® 22 ó 44 µg, demostró que los beneficios clínicos y los observados por RMN se mantenían	rebif 22mcg/0'5 mL 4 cartuchos 1,5 ml, PVL 778,15€ rebif 44 mcg/0'5mL 4 cartuchos 1,5 mL PVL 1167,21€
	SPECTRIMS Rebif 44 o 22 mcg vs placebo n=618 EMSP (EDSS3-6,5) con progridión sin brotes en ult 8 semanas	3 años	reducción 30%.( 0.50 Vs 0,71)***	No efecto significativo ninguna de las dos dosis (hazard ratio, 0.83; 95% CI, (0.65 to 1.07); p = 0.146 #	semiannual 0.17, 0.20 y 0.67(44,22, placebo),***	0.11, 0.22,vs 1.00,***	percent cambio desde baselneal mes 36: -1.3, -0.5, y 10.0 para la dosis alta, baja, y placebo, respectivamente ***	No se observó efecto sobre progresión enfermedad, solo en pacientes con recidivas en 2 ult años . R 44 µg disminuyó la gravedad de las recidivas, el uso de corticosteroides y las hospitalizaciones relacionadas con la EM, y aumentó el tiempo hasta la primera recidiva y el número de pacientes libres de episodios. La dosis de 22 µg redujo el número de recaídas y la necesidad de administrar corticosteroides	

## Betaferon® (interferón beta 1-b)

Indicación	*** p<0,001, ** p<0,01 *p<0,05 #no estadísticamente significativo	Duración del estudio	Nº recaídas/año (%)	Nivel de discapacidad	Radiológico	Observaciones	Precio
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo y riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida</li> <li>✓ Esclerosis múltiple remitente-recidivante y dos o más recaídas en los dos últimos años.</li> <li>✓ Esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.</li> </ul>	<p><b>1993 Betaferon 175 mcg/semana o 875mcg/semana vs placebo</b> n=372 pacientes con EMRR (EDSS 0-5,5) ≥2 recaídas en los dos últimos años</p>	2 años	<p><b>1.17 * vs 1.27</b> <b>0.84*** vs 1.27</b> <b>875 vs 175 **</b></p>	No se observaron diferencias significativas #	La actividad MS fue significativamente menor en el grupo con altas dosis de INFB en estudios de RMN.	Reducción del número de hospitalizaciones causadas por la enfermedad. prolongación del intervalo sin enfermedad. No hubo efecto sobre duración de recaídas ni sobre los síntomas entre las recaídas, ni se observó un efecto importante sobre la progresión de la enfermedad.	PVL 865€
	<p><b>1998</b> n=1657 pacientes EDSS (3-6,5 (dos estudios)</p>	33 meses	reduccion 30%frecuencia de brotes	<p><u>Progresión de la incapacidad</u> (RR = 0,69,IC95% (0,55, 0,86), p = <b>0,0010</b>, equivalente a una reducción del riesgo del <b>31%***</b> por Betaferon) <u>Tiempo hasta la dependencia de una silla de ruedas</u> (RR = 0,61, IC 95% (0,44, 0,85), p = <b>0,0036</b>, equivalente a una reducción del riesgo del <b>39%**</b> por Betaferon) Este efecto continuó durante el período de observación.</p>	El efecto se producía en todos los pacientes, sin importar la actividad de recaída. <b>El segundo estudio no significativo, datos de pacietes no tan activa</b>		

## Interferón beta-1a (Avonex®)

Indicación	*** p<0,001, ** p<0,01 *p<0,05	Duración del estudio	Nº recaídas/año (%)	Nivel de discapacidad (%)	Radio	Observaciones	Precio
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pacientes con esclerosis múltiple (EM) recidivante.</li> <li>✓ Pacientes con un único acontecimiento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo.</li> <li>X Se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen EM progresiva.</li> </ul>	<p><b>MSCRG (1996)</b> avonex 30mcg vs placebo 1/semana n=301 pac &gt;16 años con EMRR ≥ 2 recaídas/3 ult años o 1 recaída/año si padecían la enfermedad durante menos de tres años</p>	2 años	09 vs 0,61*	35% placebo 22% avonex (incremento de 1,0 puntos en la escala EDSS mantenido 6 meses) IC (0,430-0,071) *	reduccion de gadolino reduccion *	Debido al diseño del estudio, el seguimiento de los pacientes se realizó en periodos variables. 150 pacientes con AVONEXun año en estudio y 85 completaron dos años en estudio.	<p>avonex 30 mcg 4 jeringas precargadas 0,5 mL) PVL 835,82€ PVPiva 927.4€</p>

## Aubagio (Teriflunomida). Comprimidos (14 mg)

INDICACIÓN	**** p<0.0001 ***p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 comparado con placebo. # No significativo. VARIANTE PRINCIPAL FONDO AMARILLO	Tiempo de estudio	TAR: Tasa de recurrencias anuales	% de progresión de discapacidad mantenida durante 3 meses en la semana 108	Tiempo hasta la siguiente recaída	Riesgo de fallo de tratamiento (recaída, o interrupción) método de Kaplan-Meier	Cambio (DE) en BOD: Carga de la enfermedad (volumen de la lesión total (T2 y T1 hipintenso) en ml	Valor medio del número de lesiones realizadas con Gd	Número de lesiones activas	Observaciones	Precio por envase
✓ EMRR	<b>ESTUDIO TEMSO.</b> 1088 pacientes Aubagio 14 mg (n=358) Vs placebo (n= 363) (NOTA AL FINAL)	108 semanas (aprox 2 años)	<b>0,37 Vs 0,54</b> HR: -0,17 (-0,26, -0,08)***	<b>20,2 Vs 27,3.</b> HR: 0,70 (0,51, 0,97)*			<b>0,72 Vs 2,21.</b> Cambio relativo a placebo: 67%***	<b>0,38 Vs 1,18.</b> Cambio relativo a placebo -0,80 (-1,20, -0,39)***	<b>0,75 Vs 2,46.</b> Cambio relativo a placebo 69%, (59%; 77%)****	Aunque los efectos fueron moderados, se consideró que eran significativos y similares a los de otros tratamientos para la EM.	Aubagio 14mg (28 comprimidos recubiertos) PVPiva notificado: 1153,45 €, PVP (sin iva) notificado: 1109,09€, PVL: 1053,45€
	<b>ESTUDIO TOWER</b> 1169 pacientes. Aubagio 14 mg (n=370) Vs placebo (n= 388) (NOTA AL FINAL)	1 año	<b>0,32 Vs 0,5</b> HR: -0,18 (-0,27, -0,09)****	<b>15,8% Vs 19,7%</b> HR: 0,68 (0,47, 1,00)*							
	<b>ESTUDIO TOPIC</b> 618 pacientes con un primer evento clínico desmielinizante. Aubagio 14 mg (n=216) de teriflunomida Vs placebo (n=197).	108 semanas (aprox 2 años)			En los 2 años siguientes a la recaída previa, el riesgo fue de un <b>24% Vs 35,9%</b>						
	<b>ESTUDIO TENERE</b> 324 pacientes aleatorizados. Aubagio 14 mg (N= 111) Vs Aubagio 7 mg (n= 109) Vs interferón beta-1a subcutáneo 44 µg/tres veces a la semana (n= 104) . (NOTA AL FINAL)	hasta la primera recurrencia o suspensión definitiva del tratamiento. 48 semanas mínimo, 114 semanas máximo.	<b>0,26 (0,15-0,44)# Vs 0,410</b> <b>0,27-0,64)* Vs 0,22</b> (0,113, 0,415)			A las 96 semanas: <b>0,41 (0,31 - 0,51) # Vs 0,59 (0,46 - 0,71) # Vs 0,44 (0,34-0,54)%</b>				En conjunto, no se pudo extraer ninguna conclusión de este estudio sobre las diferencias entre el tratamiento con Aubagio y el tratamiento con interferón beta-1a para la EM.	
	<b>179 pacientes EMRR.</b> Aubagio (1 comprimido/día) Vs placebo	36 semanas de tratamiento (9 meses)							<b>1 Vs 2,7</b>	Aunque los efectos fueron moderados, se consideró que eran significativos y similares a los de otros tratamientos para la EM.	
	<b>2.257 pacientes EMRR.</b> Aubagio (1 comprimido/día) Vs placebo	152 semanas de tratamiento (aprox 3 años)	<b>0,35 Vs 0,53</b>								

NOTA: . Valores aproximados: pacientes con EMRR (90%), secundaria progresiva (6%) o esclerosis progresiva con recidiva (2,5%). Medias: EDSS 2,50 [con 25%tenían un EDSS > 3,5 en la basa]l. Edad de 35 años. Duración de la enfermedad de 8 años. El 70% no habían recibido medicación modificadora en los dos años previos.

**Gilenya (fingolimod) . Cápsulas (0,5 mg)**

INDICACIÓN	† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses. *** p<0,001, ** p<0,01 *p<0,05	Tiempo de estudio	Número de recaídas /año	Porcentaje de pacientes sin recidivas	% de progresión de discapacidad mantenida durante 3 meses †	Mediana del numero de lesiones realizadas con Gd .	Mediana del % del cambio de volumen cerebral transcurridos 24 meses	Observaciones	Precio
EMRR muy activa: ✓ A pesar de tratamiento con al menos un inmunomodulador  ó ✓ Evolución rápida(2 o más brotes discapacitantes/año + 1 o más lesiones realizadas con gd o un incremento significativo de la carga lesional en T2 ).	<u>ESTUDIO FREEDOMS: 1.272</u> EMRR. Gilenya 0, 5 mg (n=425) Vs placebo (n= 418). NOTA AL FINAL	2 años	<b>0,18*** Vs 0,40</b>	A los 24 meses: <b>70%*** Vs 46 %</b>	<b>17%* Vs 24%</b>	A los 24 meses <b>0*** vs 0</b>	A los 24 meses: - <b>0,7*** Vs 1,0</b>	Gilenya demostró ser más eficaz que el placebo y que el interferón beta en la reducción del número de recaídas. Se comprobó que la dosis más baja de Gilenya era tan eficaz como la dosis más alta. Sin embargo, debido al perfil de seguridad, el Comité concluyó que únicamente se debería utilizar en pacientes que no han respondido como mínimo a otro tratamiento modificador de la enfermedad. Asimismo, después de la primera dosis se debería vigilar estrechamente el corazón de todos los pacientes. El Comité decidió que los beneficios de Gilenya son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización.	Gilenya 0,5mg (28 cápsulas) PVPiva notificado: 1722,15€, PVP (sin iva) notificado: 1655,91€, PVL: 1600€
	<u>ESTUDIO FREEDOMS 2 PARTE: 920 EMRR. Gilenya 0,5 mg (n=331 + 155 que pasaron de placebo)</u> NOTA AL FINAL	Desde el fin del anterior (mes 24) hasta el mes 48= 24 meses	Entre los meses 24 y 36: Pacientes con fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg en el ensayo de extensión fue de <b>0,17 (0,21 ensayo principal)</b> . Pacientes que pasaron de placebo a fingolimod 0,5 mg fue de <b>0,22. (0,42 ensayo principal)</b>	A los 24 meses (mes 48): <b>71,5%*** Vs 52,7%</b>	<b>25%</b> Cociente de riesgos instantáneos: 0,83 (0,61, 1,12)Vs <b>29% #</b>	A los 24 meses <b>0*** vs 0</b>	A los 24 meses : <b>-0,71*** Vs 1,02</b>		
	<u>ESTUDIO TRANSFORMS: 1.280 EMRR. Gilenya 0,5 mg (n=429), Vs Interferón beta-1<math>\beta</math>, 30 <math>\mu</math>g intramuscular/semanal (n= 431).</u> NOTA AL FINAL	1 año	<b>0,16*** Vs 0,33</b>	A los 12 meses: <b>83%*** Vs 71%</b>	<b>6% Vs 8%</b>	A los 12 meses: <b>0*** Vs 0</b>	A los 12 meses: <b>0,2*** Vs 0,4</b>		
	<u>ENSAYO DE EXTENSIÓN DE DOSIS-ENMASCARADA DEL ESTUDIO TRANSFORMS: 1.030 a los 12 meses continuaban 882. Gilenya 0,5 mg (n=356 + 167 que pasaron de interferon), 1,25mg (n=330 + que 174 pasaron de interferon)</u>	Desde el fin del anterior (mes 12) hasta el mes 24= 12 meses	Entre los meses 12 y 24, Pacientes con fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg fue de <b>0,20 (0,19 ensayo principal)</b> . Pacientes que pasaron de interferon beta-1a a fingolimod 0,5 mg fue de <b>0,33 (0,48 en el ensayo principal)</b> .						

NOTA: . Valores aproximados: pacientes con EMRR con  $\geq 2$  recaídas durante los 2 años anteriores o al menos  $\geq 1$  recaída durante el año anterior. Medias: EDSS 2,3. Edad 40 años. Duración de la enfermedad 6-9 años

## Tecfidera 240 mg (dimetilfumarato)

INDICACIÓN	*valor p < 0,05; **valor p < 0,01; ***valor p < 0,0001; #no estadísticamente significativo	Tiempo de estudio	Número de recaídas /año	Proporción con recaídas	Proporción de progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas	Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	Mediana de lesiones hipotensas nuevas en T1	Mediana del numero de lesiones realizadas con Gd	Observaciones	Precio
EMRR	ESTUDIO DEFINE:1234 EMRR. Tecfidera 240 mg dos veces/día (n=410) Vs Tecfidera 240 mg tres veces/día (n=416) placebo (n= 408). <i>NOTA AL FINAL</i>	2 años	<b>0,172****</b> Razón de tasa:0,47 (0,37, 0,61) Vs <b>0,19</b> Razón de tasas 0,52 (0,40 - 0,67)Vs <b>0,364</b> (IPE 1 recaída/2 años: 27% Vs 46%.)	<b>0,270****</b> . HR: 0,51 (0,40,-0,66) Vs <b>0,26</b> HR:0,50 (0,39-0,65) Vs <b>0,461</b>	<b>0,164****</b> HR: 0,62 (0,44, 0,87) Vs <b>0,18</b> HR 0,66 (0,48-0,92)Vs <b>0,271</b>	(sin datos para tres al día) <b>0,128</b> HR 0,77 (0,52, 1,14) Vs <b>0,169 #</b>	(sin datos para tres al día) <b>2,0</b> Razón media de lesiones 0,28 (0,20, 0,39)Vs <b>5,7</b>	<b>0,1 +-0,6</b> OR: 0,10 (0,05- 0,22) Vs <b>0,5 +-1,7</b> OR 0,27 (0,15 - 0,46)Vs <b>1,8 +- 4,2</b>	Tecfidera ha demostrado ser eficaz para reducir el número de recaídas en pacientes con EM remitente-recurrente y en la reducción del número de pacientes que tienen recaídas durante el tratamiento. Además sus principales efectos adversos son manejables	Tecfidera 240 mg (56 capsulas gastroresistentes): PVPiva notificado 1175,52€, PVP(sin IVA) notificado: 1130,31€, PVL: 1074,4€. Tecfidera 120 mg (14 cápsulas gastroresistentes) PVPiva notificado: 187,42€, PVP (sin iva) notificado: 180,21€, PVL: 134,3€. Tecfidera 240 mg (56 cápsulas gastroresistentes) PVPiva notificado: 1175,52€, PVP (sin iva) notificado: 1130,31€, PVL: 1074,4€
	ESTUDIO CONFIRM: 1417 EMRR.Tecfidera 240 mg dos veces/día (n=359) Vs Tecfidera 240 mg tres veces/día (n= 345)Vs placebo (n= 363) Vs Acetato de glatiramero (n=350). <i>NOTA AL FINAL</i>	2 años	<b>0,224****</b> Razón de tasa 0,56 (0,42, 0,74)Vs <b>0,20</b> Vs <b>0,401</b> Vs <b>0,286*</b> Razón de tasa 0,71 (0,55, 0,93)	<b>0,291**</b> HR: 0,66 (0,51, 0,86) Vs <b>0,24</b> HR: 0,55 (0,42-0,73)Vs <b>0,410</b> Vs <b>0,321**</b> . HR: 0,71 (0,55, 0,92)	<b>0,13</b> HR: 0,79 (0,52, 1,19) Vs <b>0,13</b> HR 0,76 (0,50 - 1,16)Vs <b>0,169</b> Vs <b>0,156</b> HR: 0,93 (0,63, 1,37) #	(sin datos para tres al día) <b>0,078</b> HR 0,62 (0,37, 1,03) VS <b>0,125</b> VS <b>0,108</b> HR: 0,87 (0,55, 1,38) #	(sin datos para tres al día) <b>3,8</b> Razón media de lesiones 0,43 (0,30, 0,61) VS <b>8,1</b> Vs <b>4,5</b> Razón media de lesiones 0,59 (0,42, 0,82)	<b>0,5+-1,7</b> OR: 0,26 (0,15, 0,46)Vs <b>0,4 +-1,2</b> OR: 0,35 (0,20 -0,59) Vs <b>2+-5,6</b> VS <b>0,7+-1,8</b> OR: 0,39 (0,24, 0,65)		

NOTA: . Valores aproximados: pacientes con EMRR con al menos 1 recaída durante el año anterior a la aleatorización [ un 30 % tuvo ≥ 2 brotes] o con una RM en las 6 semanas previas que mostrase al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+) [Media: un 40 % presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (nº medio de lesiones Gd+: 1,4-2,4)]. Medias: 38 años, duración de la enfermedad 6,5 años y EDSS de 2.3. [Un 16 % EDSS > 3,5]. Un 30-42 % había recibido anteriormente otros tratamientos.

Tysabri (natalizumab). Solución para perfusión por goteo en una vena.

INDICACIÓN	***(p< 0,001)	Tiempo de estudio	Número de recaídas /año	Porcentaje de pacientes sin recaídas	% de progresión de discapacidad.	Mediana del % de cambio de volumen en las lesiones hipertensas en T2	Numero medio de lesiones nuevas o crecientes hipertensas en T2	Número medio de lesiones hipertensas en T1	Numero medio de lesiones realizadas con Gd	Observaciones	Precio
<p>Monoterapia EMRR muy activa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ A pesar de tratamiento con un interferón beta o con acetato de glatirámero.</li> <li>ó</li> <li>✓ Evolución rápida (2 o más recaídas incapacitantes/año, + 1 o más lesiones realizadas con gd o un incremento significativo de la carga lesional en T2 ).</li> </ul>		2 años	<p>Al cabo de un año: <b>0,261</b> Cociente de tasas 0,33 ( 0,26 ; 0,41) Vs <b>0,805</b>. Al cabo de dos años: <b>0,235 Vs 0,733</b> .Cociente de tasas 0,32 ( 0,26 ; 0,40)</p>	<p>Al cabo de un año: <b>76%</b> Vs 53%. Al cabo de dos años: <b>67% Vs 41%</b>.</p>	<p>A las <b>12 semanas: 17%</b> ***Cociente de riesgo 0,58, ( 0,43; 0,73) Vs <b>29%</b>. A las <b>24 semanas: 11%</b>***Cociente de riesgo 0,46, ( 0,33; 0,64,) Vs <b>23%</b></p>	<b>(-9,4)*** Vs 8,8</b>	<b>1,9*** Vs 11,0</b>	<b>1,1*** Vs 4,6</b>	<b>0,1*** Vs 1,2</b>	<p>En otros estudios un 6% de los pacientes produjeron anticuerpos de larga duración contra el natalizumab. Esto condujo a una disminución en la eficacia</p>	<p>Tysabri 300mg (1 vial concentrado perfusión 15 ml) PVPiva notificado: 1760,47 €, PVP (sin iva) notificado: 1692,76€, PVL: 1636,85€</p>

NOTA: . Valores aproximados: pacientes con EMRR con al menos 1 recaída clínica durante el año anterior a su inclusión.  
Medias: Edad de 37 años, duración de la enfermedad, de 5 años, EDSS 2,0. 905 completaron el primer año y 874 el segundo año.

Puesto que toda esta información es difícil de comparar, se procede a la realización de una tabla comparativa, en la cual se hace referencia exclusivamente a las variables más representativas de la efectividad de estos fármacos. Son elegidas por ser medidas en la mayoría de los estudios debido a su importancia (ya sea como variable principal o como secundaria). Puesto que se encuentran en los diversos estudios, permite una comparación indirecta de los diversos fármacos frente a esa variable.

Las variables elegidas para representar la eficacia fueron:

- TAR (Tasa anual de recidivas) al año y a los dos años.
- La progresión de discapacidad mantenida durante 3 meses
- Mediana del número de lesiones realizadas con Gd.

- Riesgo de fallo de tratamiento (este último se decidió incluir a pesar de no ser estadísticamente significativo debido a la importancia del estudio TENERE, ya que es el único estudio que compara teriflunomida con interferon beta1a, las dos líneas principales del tratamiento actual de la esclerosis)

En esta última tabla comparativa se adiciona información complementaria de otros valores a tener en cuenta para el análisis de la eficiencia de los medicamentos: la indicación, el mecanismo de acción, el precio, la vía de administración, la posología y otros

#### • **Resultados**

Tras el análisis individualizado de cada medicamento, obtenemos como resultado de la comparación la siguiente tabla.

Medicamento	Indicación	Forma farmacéutica y posología	Estudios principales y año de publicación.	Comparador	TAR (Tasa anual de recidibas) AL AÑO	TAR (Tasa anual de recidibas) A LOS DOS AÑOS	% de progresión de discapacidad mantenida durante 3 meses	Mediana del número de lesiones realizadas con Gd	Riesgo de fallo de tratamiento	Efectos adversos (frecuente, en más de 1 de cada 10 pacientes)	PVL (euros)/30 días de tratamiento
Aubagio (Teriflunomida)	EMRR	Oral (Comprimido 14mg/día)	TEMSo (2011),	Placebo		0,37 Vs 0,54 p<0.001	20,2 Vs 27,3 p<0.05	0,38 Vs 1,18 p<0.001		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones (respiratorias y urinarias).</li> <li>• Parestesia.</li> <li>• Diarrea y nauseas</li> <li>• Aumento enzimas hepáticas</li> <li>• Alopecia. (Similar a leflunomida).</li> <li>• Alteraciones de hígado y médula ósea (manejables y solventables)</li> </ul>	1128,69
			TOWER (2012)	Placebo	0,32 Vs 0,5 p<0.0001	15,8% Vs 19,7% p<0.05					
			TENERE (2011)	Inteferón beta-1a	0,26 Vs 0,22 p>0,5			0,41 Vs 0,44 p>0,5			
Gilenya (Fingolimod)	EMRR muy activa (Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos una terapia modificadora de la enfermedad ó EMRR grave de evolución rápida)	Oral (Comprimido 0,5mg/día)	FREEDOMS (2010),	Placbo		FREEDOMS1: 0,18 Vs 0,40 p<0.001 FREEDOMS 2: 0,21 Vs 0,42 p<0,001	17% Vs 24% p<0.05	0 vs 0 p<0.001		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Tos</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Dolor de espalda</li> <li>• Aumento enzimas hepáticas.</li> </ul> <p>Los más graves: infecciones, edema macular y bloqueo AV transitorio al inicio del tratamiento.</p>	1714,28
			TRANSFORMS (2010)	Inteferón beta-1a	TRANSFORMS 1: 0,16 Vs 0,33 p<0.001	6% Vs 8% 0,71 (0,42, 1,21)	0Vs 0 p<0.001				
Tecfidera (dimetilfumarato)	EMRR	Oral (Al inicio 120 mg/dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa a la dosis recomendada de 240 mg/dos veces al día.)	DEFINE (2012)	Placebo		0,172Vs 0,364 p<0.0001	0,164Vs 0,271 p<0.0001	0,1 +-0,6 Vs 1,8 +-4,2		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubor</li> <li>• Problemas gastrointestinales</li> <li>• Cetonuria.</li> </ul> <p>(Tienden a comenzar al principio del tratamiento y pueden continuar intermitentemente.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en función renal y hepática (Se recomienda monitorizar)</li> <li>• Linfopenia (realizar hemograma completo)</li> </ul>	1151,14
			CONFIRM (2010)	Acetato de glatiramero	Tecfidera vs placebo: 0,224Vs 0,401 p<0.0001 Acetato de glatiramero vs placebo: Vs 0,286 Vs 0,401 p<0.05	Tecfidera vs placebo: 0,13 Vs 0,169 HR: 0,79 (0,52, 1,19) Acetato de glatiramero vs placebo: 0,156 Vs 0,169 HR: 0,93 (0,63, 1,37)	Tecfidera vs placebo: 0,5+-1,7 Vs 2+-5,6 p<0,0001. Acetato de glatiramero vs placebo: VS 0,7+-1,8 Vs 2+-5,6 p<0,0001				



<b>Tysabri (natalizumab)</b>	EMRR muy activa (Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámero ó EMRR grave de evolución rápida)	PARENTERAL (perfusión intravenosa de 300 mg una vez cada 4 semanas)	<b>AFFIRM (2006)</b>	Placebo	<b>0,261 Vs 0,805</b> P<0.001	<b>0,235 Vs 0,733</b> P<0.001	<b>A las 12 semanas: 17% Vs 29%.</b> p<0.001	<b>0,1 Vs 1,2</b> p<0.001	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Infecciones (respiratorias y urinarias)</li> <li>● Urticaria</li> <li>● Cefalea</li> <li>● Mareos y fatiga</li> <li>● Vómitos y náuseas</li> <li>● Artralgia</li> <li>● Escalofríos y fiebre</li> </ul> Graves: Infección cerebral PLM (Leucoencefalopatía progresiva multifocal). Puede confundirse con la EM, y suele provocar discapacidad grave o la muerte. El riesgo aumenta con el tiempo de tratamiento con inmunosupresores	<b>1753,76</b>
<b>Copaxone ® (acetato de glatirámero)</b>	EMRR	PARENTERAL (inyección subcutánea diaria 20mg/ml)	<b>1991 - 1994</b>	Placebo	<b>1,19 vs 1,68</b> p<0,05			<b>-1.2%(22 µg)</b> <b>-3.85% (44 µg); p ≤ 0.0001,</b> mientras que incrementó <b>(+ 10.9%)</b> en el grupo placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Infecciones</li> <li>● Síntomas gripales</li> <li>● Ansiedad, depresión</li> <li>● Cefalea</li> <li>● Náuseas</li> <li>● Erupción en la piel</li> <li>● Reacciones de la piel en el lugar de inyección</li> </ul>	<b>837,05</b>
<b>Rebif ® (Interferón b-1a)</b>	EMRR	PARENTERAL (inyección subcutánea 3 veces por semana)	<b>PRISMS (1998)</b>	R 22 µg vs 44 µg Vs Placebo	<b>1.82 vs 1.73 vs 2.56</b> p<0,005				<ul style="list-style-type: none"> <li>● Síntomas gripales,</li> <li>● Neutropenia, linfo y leucopenia</li> <li>● Anemia</li> <li>● Elevación de las transaminasas</li> <li>● Cefalea</li> <li>● Inflamación y otras reacciones en el lugar de la inyección</li> </ul>	<b>R.22 →778,15</b> <b>R.44→1167,21</b>
<b>Betaferon ® (interferón beta 1-b)</b>	EMRR	PARENTERAL (solución inyectable via sc cada dos días)	<b>1993</b>	B 175 mcg/semana o 875mcg/semana vs placebo	<b>1.17 p&lt;0,05 vs 1.27</b> <b>0.84p&lt;0,001 vs 1.27</b> <b>875 vs 175</b> p<0,01				<ul style="list-style-type: none"> <li>● Síntomas de tipo gripal</li> <li>● Reacciones en la zona de inyección.</li> </ul> Los efectos secundarios son comunes al comienzo del tratamiento, pero suelen remitir con su continuación	<b>865</b>
<b>Avonex ® (Interferón beta-1a)</b>	EMRR	PARENTERAL (inyección intramuscular 1 vez por semana)	<b>MSCRG (1996)</b>	Placebo	<b>0,61 vs 0,9</b> p<0,05	<b>22%vs35%</b> p<0,05			<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cefalea</li> <li>● Síntomas pseudogripales.</li> </ul> Estos efectos secundarios disminuyen con el tratamiento prolongado	<b>835,82</b>

### • **Discusión:**

En todos los ensayos comparados se enfrenta el fármaco en estudio frente a placebo; esto supone dos problemas: en primer lugar el problema ético que plantea el tratar a personas que padecen Esclerosis Múltiple (o cualquier enfermedad) con placebo cuando existen alternativas terapéuticas comercializadas para esta indicación que podrían evitar que su enfermedad se agravase; y en segundo lugar, porque los resultados de los estudios no son comparables como se explica en la conclusión.

Por tanto es necesaria la realización de estudios de comparación directos frente a los medicamentos, ya que el verdadero problema científico es determinar cuál aporta más beneficio, especialmente tras la aparición de las nuevas terapias orales, que si demuestran no ser inferiores a los fármacos parenterales más usados, pueden sustituirlos suponiendo una gran mejora en la calidad de vida del paciente.

### • **Conclusiones**

Se realiza una comparación de la conveniencia de los fármacos estudiados, teniendo en cuenta los aspectos citados en los objetivos (efectividad, seguridad, precio, calidad de vida del paciente)

En los ensayos clínicos analizados se aprecia que todos los fármacos producen una disminución en la tasa anual de recidivas, la progresión de la discapacidad y las imágenes de Resonancia Magnética, respecto a placebo.

Sin embargo, uno de los objetivos del trabajo era la comparación de la eficacia de los diversos medicamentos entre sí. Dicho objetivo no se puede alcanzar, ya que los estudios realizados sobre estos fármacos son, en su mayoría, enfrentados a placebo y por esta razón, la comparación es indirecta, lo que nos impide tener una percepción válida de cuál supone un efecto mayor.

Además, los estudios datan de años muy dispares (desde 1993 hasta 2012), contienen un número de pacientes diferentes, con diferentes características, y son estudios de distinta duración, por lo tanto, los resultados de los estudios no son comparables.

A pesar de la existencia de escasos estudios en los que se proponen como objetivo la comparación entre medicamentos, la mayoría de ellos aportan resultados no significativos (como el estudio TENERE), o cuyos valores son analizados frente a placebo en dos brazos de estudio distintos (como el estudio CONFIRM). Solo existe un estudio cuya comparación es directa y significativa: el estudio TRANSFORMS.

Respecto a los efectos adversos: los nuevos fármacos orales evitan los inconvenientes propios de la vía parenteral, y actualmente presentan menos efectos adversos y menos graves que los fármacos anteriormente usados. Si bien es verdad, que la comercialización ha sido reciente y no sabemos todos los efectos adversos que pueden presentar al ser usados en una población más amplia y no siendo sometidos a un control tan riguroso como han sido sometidos en los ensayos clínicos.

Otro factor clave en la conveniencia final de un medicamento es cómo afecta a la calidad de vida del paciente. Respecto a esto, las formas farmacéuticas orales tienen un impacto muy beneficioso. Podemos citar, entre otras mejoras, la comodidad de su administración, un menor volumen lo que hace más cómodo su transporte, no hace falta que sean conservados en nevera, lo que facilita su almacenamiento y evita añadir preocupaciones a la vida de los pacientes, además de evitar los problemas de la vía parenteral (reacciones en el lugar de inyección que pueden llegar a ser graves, lugar para hacerlo etc), por lo tanto, el cambio de tratamiento está justificado a pesar de los problemas referidos a los estudios y la cuantificación de la eficiencia.

- **Bibliografía.**

*Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.* (s.f.). Recuperado el 2015, de CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Blanco, Y., Saiz, A., & Graus, F. (Noviembre de 2005). Evolución clínica de la resonancia magnética y de las bandas oligoclonales en los pacientes con esclerosis múltiple receptores de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. *Revista española de esclerosis múltiple. Volumen I - Nº 0* - .

Carretero Ares, J., Bowakim Dib, W., & Acebes Rey, J. M. (2001). Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam* .

*Cell Biology of Disease and Exercise.* (Enero de 2012). Recuperado el 2015, de Multiple Sclerosis Cell Bio: <http://pt851.wikidot.com/multiple-sclerosis-cell-bio>

Fernández, Ó. (2005). La esclerosis múltiple en los comienzos del siglo XXI. *Revista Española de Esclerosis Múltiple* .

García Merino, A., Fernández, O., Montalbán, X., De Andres, C., & Arbizu, T. (Julio - Agosto 2010). Documento de consenso sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología , revista oficial de la Sociedad Española de Neurología Vol. 25. , Vol. 25. Núm. 06.*

Jorge, S. Á., Florida, A. R., Edison, H., & Cerrud, A. (2013 de junio de 2013). Esclerosis Múltiple. *UP Med* . Panamá.

Luna Calcaño, I. M. (2014). El Reibergrama en el Análisis del Líquido Cefalorraquídeo y el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple. *Tesis doctoral* . Murcia, España.

Minsal, S. (Fecha 1ª Edición: Julio 2008 Fecha actualización: 2010). *Guía clínica esclerosis múltiple. Ministerio de Salud Chile Subsecretaría de Salud Pública.* Chile.

*Neurowikia, portal de contenidos de neurología.* (2010). Recuperado el 2015, de Sección de Neurología. Hospital Infanta Cristina. Parla-Madrid.Tratamiento de la Esclerosis Múltiple.: <http://www.neurowikia.es/content/tratamiento-de-la-esclerosis-m%C3%BAltiple>

Nogales-Gaete, J., Aracena, R., & Agurto, P. (2010). *Revista chilena neuro-psiquiatría Santiago mar.* , v.48 Supl.

Palomo, P., & Arrazola, J. (2011). *iriscom.* Recuperado el 2015, de <http://www.iriscom.org/Iriscom/la-esclerosis-multiple.html>

Polman, C., Reingold, S., Banwell, B., Clanet, M., & Cohen, J. (2012). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol.* , Vol. 04. Núm. 02. .

Porras-Betancourt, M., Núñez-Orozco, L., Plascencia-Álvarez, N., Quiñones-Aguilar, S., & Sauri-Suárez, S. ( 2007). Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci;* , 8(1): 57-66.