

Analisi Costo Minimizzazione delle preparazioni di Interferon Beta per il trattamento della Sclerosi Multipla



Francesco Macchia, Pierluigi Russo, Luciano Caprino

ABSTRACT

The multiple sclerosis (MS) is a neurologic disease that is characterized by a progressive demyelination of the white matter of the central nervous system. In the last decades, several therapies have been introduced after randomized, double-blind, placebo controlled trials. These trials supported the efficacy of Interferon-beta (INF- β) in reducing relapsing frequency and slowing the progressive disability, mainly in cases affected by relapsing-remitting MS course.

In Italy four different preparations of INF- β are available for MS treatment having different INF- β types (i.e., INF- β 1a e INF- β 1b), different administration schemes, different INF- β doses and ways of administration. Recently, the biological activity of these preparations have been compared using the same assay system against the same INF- β standard.

The aim of this study was to carry out a cost-minimization analysis, on the MS treatments in Italy comparing of the available preparations in terms of cost per microgram standardized by the level of biological activity.

The economic evaluation has been conducted adopting the hospital perspective. Health resources have been valued considering euro currency during 2004.

According to registered treatment protocol, the results showed that the micrograms per week of INF- β standardized by the level of biological activity ranged from 30 μ g of Avonex[®] to 132 μ g of Rebif44[®]. Under the same levels of biological activity, Rebif44[®] resulted the INF- β preparation with the lower cost per micrograms (1.95 euro), followed by Rebif[®]22 and Betaferon[®] that had a similar cost (2.90 e 2.97 respectively). Avonex[®] resulted the INF- β preparation with the highest cost per micrograms (6,37 euro), about three times higher than that of the preparation with the lowest cost.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (2): 117-122

INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia neurologica cronico-degenerativa che si caratterizza per la presenza di una progressiva demielinizzazione della sostanza bianca del sistema nervoso centrale [1]. La SM presenta frequentemente un esordio in età giovanile (tra i 20 e i 45 anni), con una maggiore prevalenza tra le donne (2:1) e può assumere diverse modalità di decorso: la forma più comune è quella detta *Relapsing-Remitting*, nella quale a periodi di recrudescenza della malattia (con comparsa di sintomi di deficit neurologico) seguono periodi di totale remissione; tale decorso è presente nel 70% dei pazienti all'esordio della malattia. In circa il 50% dei casi, al decorso *relapsing-remitting* ne segue uno secondariamente progressivo, che si caratterizza per lo sviluppo nel tempo di un progressivo danno neurologico associato a crescenti livelli di

disabilità. Inoltre in circa il 10% dei casi, soprattutto quando l'esordio avviene in età più avanzata, la malattia può assumere un decorso primariamente progressivo. Solo in una residua percentuale di casi, infine, la malattia può assumere un decorso benigno, che si caratterizza per una sintomatologia lieve e transitoria e che non porterà il soggetto verso alcuna invalidità [1].

Negli ultimi decenni la terapia della SM ha visto l'introduzione di nuovi trattamenti efficaci in grado sia di ridurre la frequenza delle ricadute, sia di rallentare il progressivo sviluppo della disabilità. Infatti, diversi trial clinici randomizzati, in doppio cieco, di confronto verso placebo hanno dimostrato l'efficacia dell'Interferon-Beta (INF- β) nel trattamento della SM, soprattutto nei casi con decorso *relapsing-remitting* [2-3].

Sul piano farmacologico, l'INF- β è disponibile in due preparazioni farmaceutiche, una

*Dipartimento di
Fisiologia Umana e
Farmacologia
Università di Roma
"La Sapienza"*

*SIFEIT, Società
italiana per studi di
economia ed etica sul
farmaco e sugli
interventi terapeutici*

contenente INF-β1b e una seconda, registrata successivamente, a base di INF-β1a. L'INF-β1b è ottenuto come prodotto di ricombinazione da cellule batteriche di *Escherichia Coli*: si tratta di una proteina non glicosilata che differisce da quella umana per la presenza di una sostituzione in posizione 17 dell'amminoacido cisteina con la serina e per la mancanza della metionina all'estremo amino-terminale [4]. Al contrario, l'INF-β1a è una proteina glicosilata la cui sequenza aminoacidica è identica a quella della proteina umana, che viene prodotta mediante la tecnica del DNA ricombinante da cellule di mammifero (Chinese Hamster Ovary, CHO) [5].

Sul piano dell'efficacia clinica, diversi trial clinici randomizzati hanno dimostrato l'utilità dell'INF-β nel ridurre la frequenza di ricadute rispetto al placebo (i.e., una riduzione relativa del 33% per l'INF-β1b e del 31% per l'INF-β1a) [6-7]. Successivamente, il prolungamento della durata dell'osservazione dei pazienti arruolati nei trial iniziali ha evidenziato i benefici dell'INF-β sul rallentamento della progressione verso la disabilità, nonché alcune differenze tra i vari protocolli di somministrazione degli INF-β nel modificare l'incidenza di alcuni esiti neuroradiologici [8-9]. Ciò ha portato all'ipotesi dell'esistenza di una relazione dose-risposta associata all'uso dell'INF-β. In altri termini, pur essendo dimostrata l'efficacia clinica dell'INF-β, il confronto degli esiti tra trial clinici condotti con diversi schemi posologici e vie di somministrazione [10] evidenzerebbe

la presenza di risultati migliori con la somministrazione di INF-β alla massima dose tollerabile [11].

Tale supposizione ha trovato successivamente sostegno nei risultati di un trial clinico di confronto tra due diversi schemi posologici di INF-β1a (i.e. Rebif® 44μg per tre volte a settimana, sottocute *versus* Avonex® 30μg per una volta a settimana, per via intramuscolare), evidenziando la maggiore efficacia della preparazione a maggior dosaggio e minor intervallo di somministrazione, sia in termini di frequenza di ricadute, sia in termini di esiti neuroradiologici [12].

In Italia sono attualmente disponibili quattro diverse preparazioni di INF-β che differiscono sia nel dosaggio complessivo settimanale, sia nella via di somministrazione. Tali preparazioni, pur essendo tutte registrate per il trattamento della SM, hanno dimostrato di possedere una diversa attività biologica quando saggiate con uno standard biologico comune [13].

Scopo del presente studio è stato quello di condurre una analisi di costo-minimizzazione delle preparazioni di INF-β disponibili in Italia, confrontando i costi di trattamento a parità di attività biologica.

METODI

L'analisi economica è stata condotta adottando la prospettiva ospedaliera. L'attuale nor-

Nome della preparazione	Tipo di Interferone	Attività biologica Indicata dal produttore (MUI/mg) [A]	Attività biologica* (MUI/mg) (% rispetto a [A]) [B]	Fattore di correzione** [C]	Dose unitaria [D]
Rebif®22	INF- β1a	270	270 (0,0)	1	22 μg
Rebif®44	INF- β1a	270	270 (0,0)	1	44 μg
Avonex®	INF- β1a	200	270 (+35,0)	1	30 μg
Betaferon®	INF- β1b	32	20 (37,5)	0,074	8 MUI

Nome della preparazione	Dose unitaria (μg) [E]	n. dosi per settimana [F]	Dosaggio settimanale (μg) [G]=[E]X[F]	Dosaggio settimanale a parità di attività biologica (μg) [H]=[G]X[C]
Rebif®22	22	3	66	66
Rebif®44	44	3	132	132
Avonex®	30	1	30	30
Betaferon®	250***	3,5	875	65

Tabella 1

Dosaggio settimanale a parità di attività biologica delle diverse preparazioni di INT-β

* valori ottenuti da Antonetti et al. [13]

** attività biologica di ogni preparazione di INF-β rispetto a quella di Rebif®22 (calcolata da [B])

*** [D]/[A]

mativa, infatti, delega i centri ospedalieri di diagnosi e cura della SM alla distribuzione diretta del INF- β al paziente. Le preparazioni registrate in Italia per il trattamento della SM sono: Rebif[®]22 (22 μ g per via sottocutanea, tre volte a settimana), Rebif[®]44 (44 μ g per via sottocutanea, tre volte a settimana), Avonex[®] (30 μ g per via intramuscolare, una volta alla settimana) e Betaferon[®] (8 MUI per via sottocutanea a giorni alternati). Poiché in alcuni casi i dosaggi sono espressi in unità di peso (μ g per Rebif[®] e Avonex[®]) e in altri sotto forma di dosaggio biologico (Milioni di Unità Internazionali per Betaferon[®]) è stato calcolato, sulla base del valore di attività specifica fornito dal produttore, il dosaggio settimanale di ogni preparazione espresso in un'unica unità di misura.

Successivamente, sulla base dei risultati di Antonetti et al. [13] è stato calcolato il dosaggio settimanale di ogni preparazione di interferone a parità di attività biologica. In particolare, Antonetti et al. [13] hanno confrontato l'attività antivirale delle diverse preparazioni di INF- β utilizzando lo stesso saggio (i.e., cellule WISH umane infettate dal virus citopatico della stomatite vescicolare) verso il medesimo standard (INF- β naturale da fibroblasti umani altamente purificato).

Per quanto attiene i costi farmacologici, il costo di ogni confezione è stato ricavato dal corrispondente prezzo *ex-factory* per un anno di terapia, ossia il prezzo concesso alle strutture ospedaliere italiane da parte delle ditte produttrici.

In merito ai costi della somministrazione bisogna segnalare che alcune preparazioni (Rebif[®] e Avonex[®]) sono distribuite già comprensive di un auto-iniettore il cui costo è compreso in quel-

lo della confezione, mentre per il Betaferon[®] è necessario considerare anche il costo della siringa (assunto pari a 0,16 euro cadauna). Tale costo è quello indicativo della fornitura al Sistema Sanitario Nazionale di una siringa da insulina necessaria alla monosomministrazione settimanale del prodotto.

Tutti i valori di costo delle preparazioni di INF- β sono quelli correntemente validi e sono fissati per legge (Avonex[®] Gazzetta Ufficiale del 15 gennaio 2000, serie generale n. 11; Betaferon[®] Gazzetta Ufficiale del 15 gennaio 2000, serie generale n. 11; Rebif[®]22 Gazzetta Ufficiale 19 gennaio 1999, serie generale n. 14; Rebif[®]44 Gazzetta Ufficiale 18 gennaio 2000, serie generale n. 13).

RISULTATI

In tabella 1 viene presentato il dosaggio settimanale a parità di attività biologica di ogni preparazione di INF- β . Dallo studio di Antonetti et al. [13] Avonex[®] sembra possedere un'attività biologica superiore a quella dichiarata (+35%) e analoga a quella del Rebif[®], mentre per Betaferon[®] l'attività biologica risulta inferiore del 38% circa rispetto a quella dichiarata [13]. A partire dai valori di attività biologica stimata da Antonetti et al. [13], è stato calcolato un fattore di correzione del dosaggio basato sull'attività di ogni preparazione rispetto a quella del Rebif[®]22. Così facendo è stato possibile normalizzare il dosaggio settimanale in microgrammi di ogni formulazione per la rispettiva attività biologica. Ne risulta che il dosaggio di Betaferon[®] a parità di attività biologica con le altre preparazioni è ridotto da 875 μ g a circa 65 μ g per ogni

Nome della preparazione	Costo per confezione* [A]	N. confezioni per anno** [B]	Costo annuo [C] = [A]x[B]	
Rebif [®] 22	764,36	13	9.936,68	
Rebif [®] 44	1.027,75	13	13.360,75	
Avonex [®]	764,36	13	9.936,68	
Betaferon [®]	828,89	12	9.946,68	
Costo per settimana				
Nome della preparazione	Farmaco [D] = [C]/52sett	Somministrazione [E]	Dosaggio settimanale a parità di attività biologica*** (μ g) [F]	Costo per μ g a parità di attività biologica [G] = ([D] + [E])/[F]
Rebif [®] 22	191,09	-	66	2,90
Rebif [®] 44	256,94	-	132	1,95
Avonex [®]	191,09	0,16	30	6,37
Betaferon [®]	193,28	-	65	2,97

Tabella 2

Analisi di costo-minimizzazione delle diverse preparazioni di INF- β (costi in euro)

* prezzo *ex-factory* di concessione alle strutture ospedaliere per il trattamento completo annuale

** confezioni necessarie al completamento della terapia annuale secondo gli standard posologici

*** dato riportato dalla Tabella 1

settimana, mentre per le altre formulazioni non c'è stata alcuna modificazione, con valori compresi tra 30µg e 132µg.

In tabella 2 sono mostrati i risultati dell'analisi di costo-minimizzazione. I prezzi *ex-factory* delle diverse preparazioni di INF-β disponibili in Italia vengono concessi alle strutture ospedaliere per una terapia annuale sulla base dello schema posologico registrato. In tal modo le strutture deputate alla dispensazione del farmaco possono acquistare un quantitativo minimo di 13 confezioni - per Rebif® ed Avonex® - e di 12 di Betaferon®. Il costo di un anno di terapia con Rebif®22 è identico a quello dell'Avonex® (9.937 euro) e di poco inferiore a quello del Betaferon® (9.947 euro). Il costo di un anno di terapia con Rebif®44 è pari a 13.361 euro. È stato, quindi, calcolato il costo settimanale di ognuna delle preparazioni di INF-β, comprensivo del costo dei materiali di consumo per la somministrazione del farmaco (i.e., quello relativo alla siringa nel caso del Betaferon®).

Il costo settimanale di ognuna delle preparazioni di INF-β è stato poi diviso per il rispettivo dosaggio somministrato - a parità di attività biologica - sulla base degli usuali schemi posologici. La preparazione con il più alto costo per microgrammo è risultata l'Avonex®, con un valore di 6,37 euro. Il costo per microgrammo delle rimanenti formulazioni di INF-β è risultato notevolmente inferiore, e pari a 2,90 euro per Rebif®22 e 2,97 euro per Betaferon®. La preparazione di INF-β con il più basso costo è risultata quella di Rebif®44 con 1,95 euro per microgrammo.

DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio è stato quello di condurre un'analisi di costo-minimizzazione delle diverse preparazioni di INF-β registrate in Italia per il trattamento della SM. Su ognuna di queste esistono studi randomizzati controllati che ne hanno dimostrato l'efficacia clinica.

Numerosi studi sono stati condotti al fine di identificare il meccanismo d'azione dell'INF-β. Sul piano biologico, l'interferone è una proteina in grado di attivare molteplici effetti a livello cellulare riguardanti in parte la funzionalità del sistema immunitario e in parte la risposta cellulare all'azione di agenti virali. Sebbene il meccanismo d'azione dell'INF-β nei pazienti con SM non possa ritenersi completamente chiarito, l'azione immunomodulante a livello della placca di demielinizzazione sembra essere responsabile dei benefici clinici del trattamento [1].

Diversi studi hanno confrontato l'attività biologica delle preparazioni di INF-β utilizzan-

do marcatori indiretti della sua azione farmacodinamica [20-24]. Si tratta tuttavia di studi che, avendo utilizzato differenti approcci metodologici e standard di riferimento, risultano non sempre comparabili.

Un primo studio, condotto su volontari sani, ha confrontato l'INF-β1b rispetto l'INF-β1a sulla base dei livelli plasmatici di tre proteine: la neopterina, una proteina antivirale l'HuMx, e la 2'-5' oligoadenilato sintetasi. In particolare, sono stati confrontati i livelli plasmatici di questi tre marcatori di attività dopo una singola somministrazione di Betaferon® (8 MUI per via sottocutanea) e Avonex® (6 MUI per via intramuscolare). Lo studio non ha evidenziato differenze significative sia degli incrementi massimi dei tre marcatori nei due gruppi a confronto, sia della durata complessiva dell'effetto. Inoltre, la somministrazione di INF-β1a (i.e., di Avonex®) per via sottocutanea è risultata equivalente alla via intramuscolare [20].

Un secondo studio ha confrontato i due tipi di interferone (ossia l'INF-β1a e l'INF-β1b) sulla base dell'attività antivirale *in vitro* di Avonex® rispetto a quella di Betaferon®. La prima preparazione di interferone è risultata associata ad un'attività specifica di 200 MUI/mg, mentre la seconda ad un'attività di 20 MUI/mg [21]. Rispetto a tali valori, i risultati dello studio condotto da Antonetti et al. [13], utilizzati nella presente analisi economica, evidenziano una maggiore attività biologica per Avonex® (pari a 270 MUI/mg). Ciò potrebbe aver determinato una potenziale sottostima del costo per microgrammo di Avonex®. Infatti, nell'ipotesi in cui avessimo utilizzato il dato di attività biologica stimato nello studio di Runkel et al. [21], avremmo ottenuto un fattore di correzione per Avonex® di 0,74. L'impiego di tale fattore si sarebbe riflesso in un minore dosaggio settimanale a parità di attività biologica (ossia circa 22 µg/settimana) e quindi in un costo per microgrammo di 8,6 euro (rispetto ai 6,37 euro dell'attuale calcolo).

Due ulteriori studi hanno registrato, in volontari sani, l'effetto dell'Interferon-Beta sui livelli plasmatici di β2-microglobulina e di neopterina. Tali studi hanno confrontato l'INF-β1a (Rebif®22, 22µg per via sottocutanea, tre volte a settimana) rispetto all'INF-β1b (Betaferon®, 8 MUI per via sottocutanea a giorni alternati) [22], sia l'effetto derivante dalla somministrazione di INF-β1a (i.e., Rebif®22) per via intramuscolare rispetto a quella sottocutanea [23]. I risultati hanno evidenziato l'equivalenza dell'attività biologica della preparazione di INF-β1b con quella di INF-β1a, inoltre non sono emerse differenze in rapporto alle diverse vie di somministrazione. Tali risultati sono in linea con quanto evidenziato dalla

presente valutazione economica: il dosaggio settimanale a parità di attività biologica di Rebif®22 è risultato analogo a quello del Betaferon® (i.e. 66µg/settimana *versus* 65µg/settimana).

Un ultimo studio ha confrontato l'effetto indotto dalle diverse preparazioni di INF-β sui livelli di un marcatore biologico specifico degli interferoni (i.e. la proteina antivirale MxA) e di un marcatore aspecifico apparentemente coinvolto nella fisiopatologia della SM (i.e., l'sVCAM: soluble vascular cell adhesion molecule-1) [24]. Tale studio prevedeva, inoltre, il confronto di Rebif®22 *versus* Avonex® *versus* Betaferon® sia dopo stimolazione *in vitro* di MxA in cellule ematiche di soggetti non trattati, sia tra i livelli plasmatici dei due marcatori dopo somministrazioni ripetute in una coorte di pazienti con SM. Mentre non sono emerse differenze significative per quanto attiene la valutazione *in vitro*, l'attività biologica *in vivo* della preparazione di INF-β1b (Betaferon®) è risultata significativamente maggiore rispetto alle due preparazioni di INF-β1a. La preparazione di INF-β1b alle dosi terapeutiche ha indotto incrementi della proteina antivirale MxA 2,3 volte superiori a quelli di Rebif®22 e 4 volte maggiori di quella di Avonex®. Risultati analoghi sono stati registrati per quanto riguarda il confronto tra i livelli di sVCAM.

L'incongruenza dei risultati di questo studio con i precedenti è fondamentalmente da attribuire alla mancanza di precisi indicatori dell'azione farmacodinamica dell'INF-β in rapporto con i benefici clinici di questo farmaco nella SM. Inoltre, il valore di attività biologica delle preparazioni di interferone è determinato da ogni azienda produttrice sulla base di saggi e standard di riferimento differenti, di conseguenza potrebbe non esserci una reale corrispondenza tra le unità internazionali delle diverse preparazioni disponibili (per esempio: Avonex®, ossia 30µg o 6MUI, rispetto a Rebif®22, ossia 22µg o 6MUI).

Al riguardo, lo studio di Antonetti et al. [13], aveva proprio l'obiettivo di verificare l'effettiva corrispondenza dei livelli di attività biologica forniti dalle aziende produttrici, saggiando le diverse preparazioni di INF-β attraverso la medesima procedura e il medesimo standard di riferimento. In definitiva, la presente analisi di costo-minimizzazione, calcolando il costo per microgrammo a parità di attività biologica sulla base dei valori stimati da Antonetti et al., ha prodotto dei risultati che non dovrebbero essere influenzati da un importante elemento di variabilità della stima dell'attività biologica.

Alcuni potenziali limiti dello studio necessitano di essere discussi. Nella gestione del paziente con SM vengono utilizzate molteplici risorse sanitarie, oltre ai farmaci impiegati nella sua terapia, quali: ricoveri ospedalieri, visite mediche, procedure diagnostiche, costi di trasferimento verso i centri di cura, etc. Tali elementi di spesa non sono stati considerati nella presente analisi, sebbene possano ulteriormente concorrere all'impatto economico delle diverse preparazioni di INF-β.

Inoltre, l'analisi di costo-minimizzazione, assumendo l'equivalenza terapeutica tra i diversi INF-β, non è in grado di valutare le conseguenze economiche di eventuali differenze di efficacia e/o tollerabilità. Infatti, una maggiore incidenza degli eventi di ricaduta della malattia e/o del tempo di progressione verso la disabilità si assocerebbe ad ulteriori costi (diretti e indiretti), contribuendo a differenziare i costi complessivi di ogni preparazione di INF-β.

In conclusione, i risultati di questa analisi hanno evidenziato che la preparazione di INF-β con il più basso costo per µg a parità di attività biologica è risultata Rebif®44. Rispetto a tale terapia, il costo per µg di Rebif®22 è risultato del 49% superiore, così come il costo del Betaferon® (+52%). Avonex® è risultata l'opzione terapeutica con il costo per µg a parità di attività biologica più elevato (+227% rispetto a Rebif®44).

BIBLIOGRAFIA

1. Nosewothy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weishenker BG, *Medical progress on multiple sclerosis*. Review article. The New Eng. J. Med 2000
2. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ranshoff RM. *Management of multiple sclerosis*. Review article. The New Eng. J. Med 1997
3. Polman CH, Uitdehaag BMJ. *Drug treatment of multiple sclerosis*. BMJ 2000; 321: 490-494
4. Petri T, Weber-Diehl F. *Interferon beta-1b for the treatment of multiple sclerosis*. J. Biotechnol. 1995; 43:74-75
5. Piani D, Malkowsky JP. *Recombinant Interferon-beta 1-a (Rebif)* J. Biotechnol 2001, 87; 281-283

6. The PRISMS Study Group. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis*. Lancet 1998; 352:1498-1504
7. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Interferon beta-1b is effective in relapsing/remitting multiple sclerosis*. Neurology 1993; 43: 655-661
8. The PRISMS Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *PRISMS-4: long term efficacy of Interferon beta-1a in relapsing MS*. Neurology 2001; 56: 1628-1636
9. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial*. Neurology 1995; 45: 1277-1285
10. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J et al. *Terapie per la sclerosi multipla in grado di modificare il decorso della malattia*. Neurology 2002; 58: 169-178
11. Chofflon M. *Recombinant human interferon beta in relapsing/remitting multiple sclerosis: a review of the major clinical trials*. European Journal of Neurology 2000; 7: 369-380
12. Panitch H, Goodin DS et al. for the EVIDENCE Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Randomized, comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS*. Neurology 2002; 59: 1496-1506
13. Antonetti F, Finocchiaro O, Mascia M, Terzillese MG, Jaber A . *A comparison of the biologic activity of two recombinant IFN- β preparation used in the treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. J. Interferon and Cytokine Research 2002; 22: 1181-1184
14. Lepen C, Coyle P, Vollmer T, Blumhardt L, Lilliu H, Beresniak A. *Long-term cost effectiveness of interferon- β -1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. An econometric model*. Clin Drug Invest 2003;23(9):571-581
15. INFB Multiple Sclerosis Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Interferon beta-1b in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Final outcomes of the clinical trial*. Ann Neurol 1995; 45: 1277-1285
16. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. *Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing remitting MS*. Ann Neur. 1996; 39: 285-294
17. Simon JH, Jacobs LD, Campion M et al. *Magnetic resonance studies of intramuscular interferon- β -1a for relapsing remitting multiple sclerosis*. Ann Neur 1998; 43: 79-87
18. Rudick RA, Goodkin DE, et al. *Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis*. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Neurology 1997; 49 : 358-363
19. OWIMS Study Group Evidence. *Evidence of interferon- β -1a dose response in relapsing remitting MS: the OWIMS study*. Neurology. 1999; 53: 679-686
20. Sturzebecher S, Maibauer R, Heuner A, Beckmann K, Audfdemrinke B. *Pharmacodynamic comparison of single doses of INF- β -1a and INF- β -1b in healthy volunteers*. J. Interferon Cytokine Res. 1999 ; 19 (11) : 1257-64
21. Runkel L, Meier W, Pepinsky RB, Karpusas M et al. *Structural and Functional differences between glycosylated and non-glycosylated forms of human Interferon- β* . Pharmaceutical Research 1998; 15 (4);641-649
22. Buraglio M, Trincharde-Lugan I, Munafo A, Macnamee M. *Recombinant Human Interferon- β -1a (Rebif®) recombinant Interferon- β -1b (Betaseron®) in healthy volunteers. A pharmacodynamic and tolerability study*. Clin. Drug Invest. 1999 ; 18 (1) : 27-34
23. Munafo A, Trincharde-Lugan I, Nguyen TXQ, Buraglio M. *Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human Interferon- β -1a after intramuscular and subcutaneous administration*. Eur. J. Neurol. 1998 ; 5 : 187-193
24. Deisenhammer F, Mayringer I, Harvey J, Dilitz E et al. *A comparative study of relative bioavailability of different interferon beta preparations*. Neurology 2000; 54: 2055-2060