

Informe completo regional de evaluación de tecnologías sobre las implicaciones del uso del Natalizumab para pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente resistente, con falla al tratamiento de primera línea con interferones

**Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG
Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia
en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero**

País líder: Costa Rica

País colaborador: Republica Dominicana

Equipo de consultoría:

Dr. Mario Tristán López, líder del proyecto
Dra. Anggie Ramírez Morera
Dra. Marcela Cortés Jofré

Equipo de la CCSS - Evaluación económica:

Dr. Hugo Marín Piva,
Dr. José Pablo Gutierrez Schwanhause
Dra. Angélica Vargas Camacho

COSTA RICA, NOVIEMBRE 2017



Este documento contiene los resultados de la Evaluación de Tecnologías Regional en el marco del Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG. El contenido de este documento es responsabilidad de los autores.

Cualquier referencia a este documento debe citarse como: Tristán López M, Ramírez Morera A, Cortés Jofré M, Marín Piva H, Gutierrez Schwanhauser JP, Vargas Camacho A. “Informe completo regional de evaluación de tecnología del uso del Natalizumab (NTZ) para pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente resistente (EM-RR), con falla al tratamiento de primera línea con interferones”. 2017. Disponible en: <http://www.proyectodime.info/etes/informe-etes-regionales/>

Tabla de Contenido

1. Información general del proyecto	6
1.1 Título de la evaluación	6
1.2 Número de identificación	6
1.3 Tipo de evaluación	6
1.4 Entidad gubernamental que solicita la evaluación	6
1.5 Grupos actores o grupos con interés en la tecnología a evaluar	6
1.6 Autores, afiliación y función dentro del proyecto	7
1.7 Equipo Colaborador	8
1.8 Dirección Técnica del Proyecto	8
1.9 Declaración de conflictos de interés	8
2. Resumen para el tomador de Decisiones	9
2.1 Título	9
2.2 Problema	9
Tabla 1: Costo por país del uso de Natalizumab para el tratamiento de la población con EMRR	11
Efectos Deseables	12
Efectos indeseables	14
Confiabilidad de la evidencia	15
Valores	16
Balance de los efectos	16
Recursos requeridos	17
Certeza de la información de recursos	18
Costo efectividad	18
Equidad	19
Aceptabilidad	20
Factibilidad	21
Conclusiones	23
Tipo de decisión sugerida por el equipo que hace el informe de Evaluación de Tecnología	23
Referencias	24
Declaración de conflictos de interés	24
Anexo tablas GRADE que resumen la calidad del cuerpo de evidencia que soportan la estimación de la efectividad del Natalizumab en pacientes con EMRR	25
Tabla 3: Estimación del efecto según metanálisis en red del beneficio de Natalizumab, Fingolimob y Alentuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)	25
Tabla 4: Estimación del efecto según metanálisis en red del beneficio de Natalizumab, Fingolimob y Alentuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)	26
Tabla 5: Estimación del efecto según metanálisis en red del beneficio de Natalizumab, Fingolimob y Alentuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)	28
Resumen de los hallazgos y la calidad de la evidencia sobre la seguridad comparativa del Natalizumab para el manejo de pacientes con EMRR según el método de GRADE	30
Tabla 6: Estimación del efecto según metanálisis en red de la seguridad de Natalizumab, Fingolimob y Alentuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)	30
Tabla 7: Estimación global de la calidad de la evidencia	32
3. Cuerpo principal del Informe	34
3.1 Lista de Abreviaturas	34
3.2 Alcance	35
Alcance del Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias según PICO	35
3.3 Diferencias entre el protocolo y en informe	36

3.4 Metodología	37
3.5 Problema de salud y uso actual de la Tecnología	39
Tabla 8: Tipos de esclerosis múltiple	43
3.6 LA TECNOLOGIA Y SUS CARACTERISTICAS	46
Dosis recomendada	54
Información relevante sobre la tecnología para pacientes, familia y cuidadores	56
Uso de los comparadores en la actualidad y sus indicaciones	64
Tabla 9: Precios actuales de Natalizumab en los países del proyecto en la región latinoamericana por dosis mensual ^a	67
Tabla 10: Resumen de información general del NTZ y los comparadores	67
3.7 Efectividad del uso de natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente resistente con falla terapéutica al tratamiento de primera línea con interferones	69
Tabla 11: Calificación de Desenlaces de Efectividad	69
Tabla 12: Selección de desenlaces para Efectividad	69
Resumen de la búsqueda de evidencia científica	70
Tabla 13: Resultados de la selección de estudios	72
3.8 Seguridad del uso de natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente resistente con falla terapéutica a tratamiento de primera línea basado en interferones	76
Tabla 14: Calificación de Desenlaces de Seguridad	76
Tabla 15: Selección de Desenlaces para Efectividad	76
Tabla 16: Búsqueda de evidencia y resultados	77
Tabla 17: Resultados de la selección de estudios identificados	78
Tabla 18: Distribución relativa de la frecuencia de efectos adversos del NTZ según el estudio de Clerico y colaboradores 2017 (Clerico, 2017)	80
3.9 Impacto económico del uso de natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple resistente recurrente con falla terapéutica a tratamiento de primera línea basado en interferones	82
TABLA No. 19: Cantidad de recaídas esperadas en los pacientes que reciben tratamiento con Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab, en una cohorte hipotética de 50 pacientes seguida 6 años, con base en los datos disponibles sobre eficacia de los medicamentos	85
TABLA No. 20: Años de vida y años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados en los pacientes que reciben tratamiento con Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab, en una cohorte hipotética de 50 pacientes seguida 6 años, con base en los datos disponibles sobre eficacia de los medicamentos	86
TABLA No. 21: Coste por recaída evitada en USD	86
Gráfico 1: Coste por recaída evitada para natalizumab y los comparadores.	86
TABLA No. 22: Coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC-QALY) ganado en USD para natalizumab y los comparadores.	87
Gráfico 2: Coste por año de vida ganado para natalizumab y los comparadores.	87
Gráfico 3: Coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para natalizumab y los comparadores.	88
Análisis de sensibilidad	89
3.10 Aspectos éticos relacionados con el uso de natalizumab en la emrr con falla terapéutica a tratamiento de primera línea basado en interferones	90
3.11 Aspectos organizacionales relacionados con la adopción de la tecnología	94
3.12 Aspectos sociales y del paciente relacionados con la adopción de la tecnología	97
3.13 Conclusiones	99
3.14 REFERENCIAS	101
4. ANEXOS	118
ANEXO 1. Declaración de Conflictos de Interés	118
ANEXO 2. Estrategias de Búsqueda	140
ANEXO 3. Esquema PRISMA de la selección y exclusión de los estudios	144

ANEXO 4. Lista de estudios incluidos y excluidos para el análisis Lista de estudios incluidos	145
ANEXO 5. Resultados de la Herramienta AMSTAR de los estudios sometidos a valoración de calidad	181
ANEXO 6. Tablas suplementarias de Evidencia	184
Anexo 7: Cuestionario ISPOR de evaluación de MAR	188
Anexo 8: Encuesta para el manejo de pacientes de EMRR en los servicios de la CCSS	195
Anexo 9: Informe de la Evaluación Económica Completa con Tablas de Costo	205
Informe de la Evaluación Económica Completa	205
ANEXO 10: Criterios de evaluación de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas- Lista de chequeo corta propuesta por Drummond y cols	221

1. Información general del proyecto

1.1 Título de la evaluación

Informe completo regional de evaluación de tecnología del uso del Natalizumab (NTZ) para pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente resistente (EM-RR), con falla al tratamiento de primera línea con interferones

1.2 Número de identificación

Costa Rica 13: (CR 13)

1.3 Tipo de evaluación

Informe completo regional de evaluación de tecnologías

1.4 Entidad gubernamental que solicita la evaluación

Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Dirección de Fármaco Epidemiología, Gerencia Médica a través del Programa de Medicamentos de Alto Costo (PMAC), solicitó la evaluación al Proyecto de Cooperación Técnica BID No. ATN/OC-14703-RG.

1.5 Grupos actores o grupos con interés en la tecnología a evaluar

Fabricante

Biogen, 225 Calle Binney, Cambridge, MA 02142, Estados Unidos

Distribuidor Stendhal Centroamérica y Caribe (Panamá)

Tel: (507) 282-0113 / (507) 282-0115

Av. Balboa y Calle 47, Torre Bicsa, Piso 55, Panamá, Panamá.

Agencias gubernamentales: Los ministerios de salud de cada país del área incluida en el estudio, tal como el Ministerio de Salud de Costa Rica, <https://www.ministeriodesalud.go.cr>, el Ministerio de Salud de República Dominicana <http://www.sespas.gov.do/>, el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) <http://www.minsa.gob.pe> por ejemplo. Agencias pagadoras, tanto públicas como privadas.

Agencias gubernamentales para la protección de los habitantes. Tal es el caso de la Defensoría de los habitantes de Costa Rica <http://www.dhr.go.cr> y el Ombudsman de la Comisión de Derechos Humanos del Estado de México <http://www.codhem.org.mx/localuser/codhem.org/htm/index.htm> por ejemplo.

Autoridad responsable para la toma de decisiones sobre cobertura de nuevas tecnologías en salud en América Latina y el Caribe.

Organizaciones de pacientes. En Costa Rica, tales como la Asociación Nacional de Segunda Oportunidad de Vida (ANASOVI) <https://anasovi.wordpress.com> y la Asociación Costarricense de Pacientes con Esclerosis Múltiple. En Chile tales como la Corporación Chilena contra la Esclerosis Múltiple (CEM) y la Sociedad Chilena de Medicina Regenerativa y Terapia Celular. En Colombia tales como la Asociación de Lucha Contra la Esclerosis Múltiple (ALEM) <http://alemcolombia.org> y la Federación Colombiana de Enfermedades Raras (FECOER) <http://www.fecoer.org/fundacion-colombiana-para-la-esclerosis-multiple-y-otras-enfermedades-fundem/> por ejemplo. Corporaciones de derecho público y

privado, Institutos y Organizaciones No Gubernamentales (ONG) que agrupen actores relevantes dentro del tratamiento de la enfermedad

Sociedades científicas y profesionales: tales como el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica <http://portal.medicos.cr> el Colegio Médico Dominicano <http://www.cmd.org.do/> Colegio Médico el Salvador <http://colegiomedico.org.sv> Colegio Médico de Chile A.G. <http://www.colegiomedico.cl> el Colegio Médico de México A.C. <http://colegiomedicodemexico.org> el Colegio Médico Colombiano <https://www.colegiomedicocolombiano.org> la Federación Médica Ecuatoriana <http://federacionmedicaec.org> y el Colegio Médico del Perú <http://cmp.org.pe>, así como la Federación de Colegios de Médicos y Cirujanos de Centroamérica y el Caribe (FECOMECC) <http://www.medicos.cr/Fecomecc/> por ejemplo.

Organizaciones regionales productoras y difusoras de información y conocimiento: tales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) <http://www.paho.org/hq/>, la International Health Central American Institute Foundation (IHCAI) www.ihcai.org y el Grupo Colaborativo Multicéntrico para el Estudio de la Esclerosis Múltiple en América Latina y el Caribe (GEEMAL).

Organizaciones globales:

MSIF - Multiple Sclerosis International Federation. Federación colaborativa global que vincula una red de organizaciones con sede en Londres, Inglaterra, para el desarrollo de información y conocimiento para el mejor abordaje de la esclerosis múltiple en el mundo. <https://www.msif.org>

ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Sociedad internacional multidisciplinaria en farmacoeconomía y resultados investigación que evalúa el efecto de las intervenciones sanitarias sobre el bienestar del paciente en términos clínicos y económicos. <https://www.ispor.org>

HTAI - Health Technology Assessment International. Sociedad científica global para todos aquellos que producen y utilizan evaluaciones en tecnologías en salud, con miembros en más de 65 países y abarca a líderes e interesados en el tema, incluidos los investigadores, las agencias, los responsables políticos, la industria, el mundo académico, los proveedores de servicios de salud y los pacientes o consumidores. <http://www.htai.org/>

OHE - Office of Health Economics <https://www.ohe.org/>
Agencia sin fines de lucro con más de 50 años de experiencia que proporciona recursos autorizados, investigaciones y análisis en economía de la salud, políticas de salud y estadísticas de salud a través de la investigación independiente, con el propósito de informar la toma de decisiones sobre atención médica y cuestiones farmacéuticas en el Reino Unido, a nivel regional e internacional

Así como GRADE Working Group <http://www.gradeworkinggroup.org> y COCHRANE <http://www.cochrane.org>

1.6 Autores, afiliación y función dentro del proyecto

Equipo de la consultoría:

Dr. Mario Tristán López, líder del Proyecto, Epidemiólogo, experto en metodología de investigación en salud, experto en la búsqueda y apreciación crítica de la evidencia. Funciones: Liderar, participar en reuniones de trabajo regionales y coordinar reuniones nacionales. Buscar, seleccionar y graduar evidencia. Dirigir la generación los análisis y reportes.

Dra. Angie Ramírez Morera, experta en metodología de investigación en salud, experta en la búsqueda y apreciación crítica de la evidencia. Funciones: Participar en reuniones de trabajo regionales y nacionales. Buscar, seleccionar y graduar evidencia. Generar análisis y reportes de acuerdo a las tareas asignadas.

Dra. Marcela Cortés Jofré, Farmacéutica, Epidemióloga Clínica, experta en el tema clínico de la evaluación, experta en metodología de investigación en salud, experta en la búsqueda y apreciación crítica de la evidencia. Funciones: participar en reuniones de trabajo regionales y nacionales. Buscar, seleccionar y graduar evidencia. Generar análisis y reportes de acuerdo a las tareas asignadas.

Equipo de la CCSS:

Dr. Hugo Marín Piva, MSc. en Salud Pública, MSc. en Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Fármaco-Economía). Secretario Técnico del Comité Central de Farmacoterapia, Dirección de Fármaco Epidemiología, Gerencia Médica, Caja Costarricense de Seguro Social. Punto focal del país. Funciones: Participar en reuniones de trabajo regionales y nacionales. Colaborar en la búsqueda, análisis y consolidación de información epidemiológica, de carga de enfermedad y costos. Colaborar en la revisión de los lineamientos institucionales para el abordaje de la enfermedad. Colaborar con los análisis y reportes.

Dr. José Pablo Gutiérrez Schwanhauser, Jefe servicio de neumología y terapia respiratoria del Hospital de Niños. MSc. en Salud Pública con énfasis en gestión de servicios de salud, MSc. en economía de la salud y del medicamento y Postgrado en evaluación de tecnologías de salud. Participar en reuniones de trabajo regionales y nacionales. Funciones: Colaborar en la búsqueda, análisis y consolidación de información epidemiológica, de carga de enfermedad y costos. Colaborar en la revisión de los lineamientos institucionales para el abordaje de la enfermedad. Colaborar con los análisis y reportes.

Dra. Angélica Vargas Camacho, médica. MSc. en Administración de Servicios de Salud. Jefe, Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica, Dirección de Fármaco Epidemiología, Gerencia Médica, CCSS. Funciones: Participar en reuniones de trabajo regionales y nacionales. Colaborar en la búsqueda, análisis y consolidación de información epidemiológica, de carga de enfermedad y costos. Colaborar en la revisión de los lineamientos institucionales para el abordaje de la enfermedad. Colaborar con los análisis y reportes.

1.7 Equipo Colaborador

- República Dominicana: Dra. Flor Rosado, Investigadora Asociada a Fundación IHCAI y a Cochrane Centroamérica y El Caribe de Habla Hispana
- Chile: Rubén Rojas
- Perú: César Loza y José Luis Rojas
- El Salvador: César Navarro
- Costa Rica: Mario Tristán

1.8 Dirección Técnica del Proyecto

Hernando Gaitán Duarte, MD MSc Profesor Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología - Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional de Colombia.

1.9 Declaración de conflictos de interés

En apego a la metodología establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), todos los autores del presente informe declaran que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que lo ligen con las compañías o grupos interesados en la comercialización de los productos incluidos en esta evaluación o similares producidos por compañías comerciales, que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología. (Ver anexo 1)

2. Resumen para el tomador de Decisiones

Los juicios que se presentan a continuación para informar al tomador de decisiones los resultados de la evaluación, fueron elaborados empleando la herramienta iEtD (interactive Evidence to Decision frameworks), propuesta por el proyecto DECIDE (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence)

2.1 Título

Informe completo regional de la evaluación de la seguridad y efectividad del medicamento Natalizumab (NTZ) para pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente resistente (EM-RR), *con falla al tratamiento de primera línea con interferones*

Interactive Evidence to Decision Framework

2.2 Problema

Pregunta que orientó esta evaluación de tecnología

¿Cuáles son las implicaciones de efectividad, seguridad, económicas, éticas organizacionales y sociales del uso del Natalizumab en el tratamiento de pacientes con adultos con esclerosis múltiple recurrente resistente?

Problema	Población	Intervención	Comparación	Resultado
Implicaciones del uso de Natalizumab en Esclerosis múltiple recurrente resistente con falla al tratamiento de primera línea basado en interferones	Pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente resistente con falla al tratamiento de primera línea con interferones	Uso de Natalizumab	Fingolimod y Alemtuzumab	1. Disminución de frecuencia de recaídas, reducción del empeoramiento de la discapacidad, suspensión del tratamiento debido a eventos adversos 2. Implicaciones económicas 3. Implicaciones éticas 4. Implicaciones organizacionales 5. Implicaciones sociales y del individuo

¿Es este problema una prioridad?

Juicio

Desconocido	Varía	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí
					v

Búsqueda de la Evidencia

Consulta a agencias internacionales de medidas, estadísticas y evaluación como el IHME, BIREME, LILACS y repositorios nacionales de publicaciones. De especial utilidad la “Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple” producida en Cataluña, España (AIAQS, 2012)

Resumen de la evidencia

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que afecta el sistema nervioso central (SNC) en estadios tempranos, y se caracteriza por un posterior deterioro neurológico progresivo (Nielsen, 2017) Produce disfunción en la comunicación del cerebro y las otras partes del cuerpo debido al deterioro de la vaina de mielina que recubre los nervios. El daño se puede producir tanto a nivel cerebral como de médula espinal a manera de focos de desmielinización y se entiende como una enfermedad de tipo autoinmune. Se puede deber a una combinación de desencadenantes ambientales con predisposición genética, sin embargo, no hay seguridad al respecto. (NIH, 2017)

Esta enfermedad se caracteriza por periodos de brotes y recaídas, también conocidos como remisiones y recidivas. Las recaídas son imprevistas, no prevenibles y de duración variable que producen discapacidad funcional. La recuperación de estas recaídas varía de semanas a meses y son seguidas por períodos igualmente inciertos de remisión de síntomas. Pese a la definición de estos estadios clínicos, existe una amplia variabilidad entre los pacientes con EM determinada por su género y la edad al diagnóstico. (Renoux, 2007)

La incidencia mundial de la EM se reporta en 3,6 casos por 100.000 personas-año en mujeres y 2 casos por 100.000 personas-año en los hombres (Alonso, 2008). Para América Latina se reporta una prevalencia que varía de 0,75 a 21,5 casos por cada 100.000 habitantes aproximadamente (Cristiano, 2012). Además, en esta misma región se reporta que la forma EMRR es la más frecuente y representa el entre el 48% al 91% (Hernández, 1998). Para Costa Rica, la prevalencia se calcula en 6 por 100.000 habitantes. Para otros países del área, las estadísticas son las siguientes: Colombia 4.41, Ecuador (Quito) 5.05, Perú (Lima) 7.06, Chile, 5.69, todos por 100.000 habitantes (Melcon, 2013). En términos de mortalidad Costa Rica reporta para el 2013 en ambos sexos un 0,18 por cada 100.000 habitantes, para mujeres de 0,27 por cada 100 000 habitantes (IC: 0,15 a 0,42) y para hombres de 0,092 por cada 100.000 habitantes (IC: 0,057 a 0,22). Sin embargo, se hace la salvedad de que los datos en general pueden ser poco confiables por subregistro (Cristiano, 2012). Según la agencia “The Institute for Health Metrics and Evaluation” (IHME), se calculan los años de vida perdidos por discapacidad en ambos sexos en 2,57 por cada 100.000 habitantes (IC: 1,8 a 3,41), para mujeres en 3,81 por cada 100.000 habitantes (IC: 2,66 a 5,11) y para hombres en 1,37 por cada 100.000 habitantes (IC: 0,97 a 1,79). Para años de vida saludables perdidos en ambos sexos los datos son: 8,47 por cada 100.000 habitantes (IC: 6,56 a 11,81); y para mujeres de 12,7 por cada 100.000 habitantes (IC: 8,67 a 17,28); y para hombres de 4,38 por cada 100.000 habitantes (IC: 3,09 a 8,64) (IHME, 2016).

El diagnóstico se basa en la clínica y la resonancia magnética nuclear (RM). La mayoría de las personas experimentan sus primeros síntomas entre los 20 y los 40 años y afecta mayoritariamente a mujeres. Se considera una enfermedad incurable que puede afectar la visión, la coordinación motora, la capacidad auditiva y con alteraciones cognitivas (NIH, 2017). La enfermedad se caracteriza por periodos de remisiones y recaídas, estas últimas son no predecibles y no prevenibles y de duración variable que producen discapacidad funcional. La recuperación de estas recaídas varía de semanas a meses y son seguidas por períodos igualmente inciertos de remisión de síntomas. (Renoux, 2007). La resonancia magnética nuclear (RM) que utiliza criterios específicos especialmente útiles para las etapas tempranas del padecimiento en pacientes con un primer brote (McDonald, 2001) (Polman, 2010). Esta tecnología también es útil para el seguimiento de la enfermedad, ya que permite detectar la presencia y diseminación de las lesiones desmielinizantes en espacio y tiempo, (Charil, 2006) sin embargo su acceso es limitado en la región de Centroamérica y El Caribe.

El tratamiento para la EM se fundamenta en las denominadas “terapias modificadoras del curso de la enfermedad”. Estos medicamentos están dirigidos a acortar la duración de las exacerbaciones, disminuir la frecuencia de las recaídas y proporcionar alivio sintomático. El tratamiento habitual se inicia con inmunomoduladores definidos de primera línea (Interferón beta, Acetato de glatiramer, Dimetilfumarato o Teriflunomida). Por su parte el Natalizumab, Alemtuzumab y el Fingolimod, son medicamentos de segunda línea, utilizados para tratar la manifestación remitente recurrente tras el fracaso terapéutico de la primera línea de tratamiento (Arévalo, M. et al 2012).

Desde el punto de vista económico, vale la pena anotar que en la actualidad el NTZ no es un medicamento incluido en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la CCSS, como tampoco en los planes de beneficios cubiertos con recursos públicos de Ecuador, Colombia, El Salvador, Perú ni República Dominicana. Solo es cubierto en México y Chile de los países de la región incluida en este estudio (DIME, 2017). Siendo que su dosis consta de un ciclo de 300 mg IV cada 4 semanas, que tiene un costo promedio en la región en estudio de \$2.609 US, donde Colombia es el país que figura con el precio más bajo (\$1.380 US) y Ecuador el de precio más elevado (\$3.800 US), por lo que se presentan diferencias de casi un 300% en su comercialización en la región incluida en este análisis. En Costa Rica el NTZ requiere una inversión de \$3.200 US (Ver Tabla 1).

Considerando que NTZ puede ser administrado a los pacientes con EMRR por largos periodos de tiempo de dos años o más, y que su implementación a nivel institucional requiere de una compleja plataforma para garantizar su óptimo suministro en términos de seguridad del paciente, es importante realizar un análisis exhaustivo en términos de efectividad y seguridad en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR, debido a los riesgos de su administración por los posibles efectos adversos asociados a su uso, como también de las posibles implicaciones éticas, organizacionales económicas y sociales. Por todas estas razones su uso podría tener serias implicaciones para los sistemas de salud de la región y una evaluación completa de esta tecnología es una prioridad para los países de la región.

Consideraciones adicionales

En la siguiente Tabla 1 facilitamos el costo total aproximado para los países de la región en un periodo de dos años, que se ha calculado con base en la prevalencia por país, una proporción de EMRR del 50% y el costo de 26 ciclos de tratamiento de NTZ.

Tabla 1: Costo por país del uso de Natalizumab para el tratamiento de la población con EMRR

País	Habitantes 2016 ¹	Prevalencia X 100.000 habitantes	Costo tratamiento con Natalizumab ²	Número de candidatos a tratamiento con NTZ (50%) ³	Costo total en USD por 2 años de tratamiento con NTZ a población de pacientes con EMRR ⁴
República Dominicana	10.648.790	5 ⁵	2.299	266,21	15.912.436
Chile	17.909.750	11,7 ⁶	1.986	1.047,72	54.100.069
Colombia	48.653.420	4,4 ⁷	1.380	1.070,37	38.391.600
Costa Rica	4.909.000	6 ⁸	3.200	147,27	12.252.864
Ecuador	16.385.070	5,05 ⁷	3.800	413,72	40.875.536
El Salvador	6.344.720	3 ⁸	3.500	95,17	8.660.470
México	127.540.420	21 ⁹	3.038	13.391,74	1.057.786.759
Perú	31.773.840	7,6 ⁷	1.672	1.207,40	52.488.092

- 1 (ONU, 2017)
- 2 Dosis de 300 mg IV cada 4 semanas. Ver Tabla 9 de este documento.
- 3 El 50% se desprende de una estimación conservadora de la incidencia de EMRR en la región latinoamericana.
- 4 26 dosis.
- 5 (O'Connor, 2013)
- 6 El dato de prevalencia corresponde a Santiago de Chile, ante la ausencia de estadísticas nacionales confiables. Tomado de: Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), 2013. (O'Connor, 2013)
- 7 (Cristiano, 2012)
- 8 (Rivera, 2014)
- 9 La prevalencia se estima entre 12 y 30, por lo que se calcula sobre el promedio de 21. Datos tomados de: Rivera, 2014.

Efectos Deseables

¿Qué tan substanciales son los efectos deseados anticipados?

Juicio

Desconocido	Varía	Trivial	Pequeño	✓ Moderado	Grande
-------------	-------	---------	---------	-----------------------	--------

Búsqueda de la Evidencia

Tras la búsqueda sistemática de RS se seleccionaron dos, Tramacere, 2015, y Pucci, 2011. La RS de Tramacere fue la única de utilidad para este apartado del análisis de efectos deseados, es un metanálisis en red (MAR) que incluyó los siguientes medicamentos para las comparaciones con placebo: Interferón beta 1b y 1a, Acetato de glatiramer, NTZ, Mitostrone, Fingolimod, Teriflunomide, Demetil fumarato, Alemtuzumab, Pegylate interferón beta 1a, Daclizumab, Ocrelizumab, Azatriopina e inmunoglobulinas. El MAR de Tramacere se evaluó con el instrumento ISPOR (ver Anexo 7 al final de este documento) para valorar la relevancia y credibilidad del MAR obteniendo una calificación de SUFICIENTE.

Resumen de la evidencia

Según los criterios incluidos en el Alcance de esta ET, como producto del análisis en términos de los efectos deseados que NTZ presenta frente a los comparadores elegidos Fingolimod y Alemtuzumab, los siguientes resultados basados en las Tablas Grade 3, 4 y 5 que soportan la estimación de la efectividad de la tecnología, disponibles en el Anexo 1 de este documento:

En disminución de frecuencia de recaídas a 12 meses: En la comparación combinada directa e indirecta del efecto del tratamiento contra placebo Alemtuzumab (RR 0.40 IC 95% de 0.31 a 0.51), con calidad de la evidencia moderada, es superior a NTZ (RR 0.56 IC95% de 0.43 a 0.73), con calidad de la evidencia alta, el que a su vez es superior a Fingolimod (RR 0.63 IC 0.53 a 0.74) con calidad de la evidencia baja.

En disminución de frecuencia de recaídas a 24 meses: En la comparación combinada directa e indirecta del efecto del tratamiento contra placebo Alemtuzumab (RR 0.46 IC 95% de 0.38 a 0.55) con calidad de la evidencia moderada es superior a NTZ (RR 0.56 IC95% de 0.47 a 0.66) con calidad de la evidencia alta, el que a su vez es superior a Fingolimod (RR 0.72 IC 0.64 a 0.81) con calidad de la evidencia moderada.

En empeoramiento de la discapacidad a 24 meses: En la comparación directa e indirecta del efecto del tratamiento contra placebo Alemtuzumab (RR 0.35 IC 95% de 0.26 a 0.48) con calidad de la evidencia baja es superior a NTZ (RR 0.64 IC95% de 0.49 a 0.85) con calidad de la evidencia moderada, el que a su vez es superior a Fingolimod (RR 0.86 IC 0.73 a 1.03) con calidad de la evidencia muy baja.

Consideraciones adicionales

Se hizo el cálculo de la medición del tamaño del efecto relacionado al Número Necesario a Tratar (NNT) con un IC del 95% para los tres medicamentos. Se confirma la superioridad de Alemtuzumab frente a NTZ, y de la superioridad de NTZ frente a Fingolimod en disminución de frecuencia de recaídas a 24 meses con los siguientes resultados:

- Alemtuzumab con un **NNT de 28** (0.38 a 0.55)
- NTZ con un **NNT de 35** (0.47 a 0.66)
- Fingolimod con un **NNT de 44** (0.64 A 0.81)

El cálculo del NNT en empeoramiento de la discapacidad a 24 meses también confirma la superioridad de Alemtuzumab sobre NTZ, y la superioridad de NTZ sobre Fingolimod, los resultados son los siguientes:

- Alemtuzumab con un **NNT de 13** (0.26 a 0.48)
- NTZ con un **NNT de 22** (0.49 a 0.85)
- Fingolimod con un **NNT de 33** (0.73 a 1.03)

También se recurrió a **SUCRA** (Surface Under the Cumulative Ranking curve) que es una medida que refleja la clasificación de los diversos tratamientos, utiliza la probabilidad de clasificación acumulada y es una medida que permite establecer la probabilidad de que una intervención sea la mejor. Sus resultados se expresan en porcentaje.

La superioridad del efecto protector contra la recurrencia de recaídas en la EMRR del Alemtuzumab sobre NTZ, y de NTZ sobre Fingolimod, se confirma una vez más con esta valoración del SUCRA durante los primeros 24 meses de tratamiento, con los siguientes resultados:

- Alemtuzumab con un **SUCRA del 96%**
- NTZ con un **SUCRA del 88%**
- Fingolimod con un **SUCRA del 71%**

Así como el empeoramiento de la discapacidad a 24 meses, que se basó en un marcador sustituto definido como un empeoramiento irreversible confirmado a los tres meses de seguimiento, medido durante los primeros 24 meses en la mayoría de los estudios incluidos. Las comparaciones directa e indirecta revelaron que:

- Alemtuzumab con un **SUCRA del 94%**
- NTZ con un **SUCRA del 74%**
- Fingolimod con un **SUCRA del 71%**

Todos los datos de las medidas mencionadas anteriormente han sido extraídos de la RS de Tramacere (Tramacere, 2015). Es necesario aclarar que los resultados del análisis mixto de la evidencia según el MAR no son estadísticamente significativos en la mayoría de los resultados, con excepción de la comparación entre Alemtuzumab versus NTZ en empeoramiento de la discapacidad a 24 meses, en donde el resultado favorece a Alemtuzumab (RR 0.55 IC95% de 0.36 a 0.84) con calidad de la evidencia moderada; y en la comparación entre NTZ versus Fingolimod en recaídas a 24 meses, en donde el resultado favorece a NTZ (RR 0.77 IC95% de 0.63 a 0.95) con calidad de la evidencia moderada. Ambos resultados confirman las tendencias señaladas en el presente análisis.

Hay dos puntos importantes que destacan los autores de esta RS y el MAR que se refiere a los aspectos metodológicos a considerar a la hora de analizar los resultados. El primero se refiere a la incoherencia estadística de las estimaciones de tratamiento directas e indirectas en dos circuitos (loops) para recaídas durante 24 meses, y para tres circuitos en el caso de empeoramiento de la discapacidad a 24 meses. No se observa ninguno para recaídas durante 12 meses y aceptabilidad a 12 y 24 meses. Al evaluar la inconsistencia en las redes como un todo, no hay indicación de inconsistencia global dentro de cualquier circuito (prueba global de inconsistencia: valor $P = 0.99$ para recaídas en 12 meses, valor $P = 0.97$ para recaídas en 24 meses; valor $P = 0.08$ para la discapacidad que empeora durante 24 meses), pero los autores, debido a los problemas de inconsistencia anotados anteriormente en algunos de los circuitos de comparación, toman la decisión de degradar la calidad de la evidencia en la mayoría de las comparaciones.

Efectos indeseables

¿Qué tan substanciales son los efectos indeseados anticipados?

Juicio

v Desconocido	Varía	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial
--------------------------------	-------	--------	----------	---------	---------

Búsqueda de la Evidencia

Las fuentes de información seleccionadas fueron la RS de Tramacere (Tramacere, 2015), de donde provienen las Tablas GRADE que se presentan en el Anexo 1, la RS Cochrane de Pucci et al, (Pucci, 2011) así como una revisión narrativa de los efectos adversos del NTZ (Clérico, 2017). También se hicieron consultas a las bases de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y a la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA).

Resumen de la evidencia

Como producto del análisis en términos de los efectos indeseables que NTZ presenta frente a los comparadores Fingolimod y Alemtuzumab, se presentan los siguientes resultados basados en los reportes de las agencias y las tres publicaciones mencionadas:

- El NTZ se asocia con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (NICE, 2007). La frecuencia asociada a NTZ va del 0,1 al 0,2 (DynaMed, 2017) El riesgo varía dependiendo de la seropositividad al virus JC, de la historia de tratamiento previo con inmunosupresores y de la prolongación del tratamiento con este fármaco. (EMA, 2017) (FDA, 2015).
- Los tres medicamentos analizados se asocian con una alta proporción de participantes que se retiraron debido a la presencia de cualquier evento adverso comparado con placebo durante 12 y 24 meses. (Tramacere, 2015)
- Todos los tratamientos que presentaron eventos adversos serios tuvieron una asociación estadísticamente no significativa de pacientes que presentaron al menos un efecto adverso en la comparación con placebo durante el periodo medio de dos años de seguimiento. La falta de significancia estadística en las RS de Tramacere (2015) y Pucci (2011), es muy probable que sea causada por el número escaso de efectos adversos en estudios de muy corto tiempo y por tanto de corto seguimiento. Tramacere afirma que además los efectos adversos fueron reportados y caracterizados muy pobremente y con resultados muy heterogéneos en los estudios originales.
- En el caso del estudio de Clérico (2017) se presenta una distribución relativa en porcentajes de la presencia de efectos adversos para NTZ. La autora hace un análisis de lo reportado en cada uno de los estudios pivotales y además incluye un análisis postmercadeo de los efectos adversos

registrados por la FDA (Adverse Reaction Reporting System - FAERS) hasta el 2017. Además, incluye los estudios postmercado STRATA (O'Connor, 2014) y el estudio TOP (Butzkueven, 2014). En TOP se describe que un 3% de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra el NTZ. En general, la fatiga con un 27% y las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión con un 24% son las más comunes. Sin embargo, se hace notoria la diferencia entre los estudios pivotaes y los de seguimineto en los resultados, según se puede observar en la Tabla 18.

Consideraciones adicionales

Como se explicó anteriormente, el resultado de la RS de Tramacere (2015), las mediciones no presentan significancia estadística. A continuación, se detallan los valores de la medición del efecto para en suspensión del tratamiento debido a eventos adversos a 24 meses:

- NTZ versus FINGOLIMOD: NTZ no presenta significancia estadística en su comparación con placebo (RR 1.53 con IC 95% de 0.93 a 2.53), *con calidad de evidencia moderada*. Por su lado Fingolimod (RR 1.69 con IC 95% de 1.32 a 2.17) presenta un resultado estadísticamente significativo pero a favor de placebo, *con calidad de la evidencia baja*. En el análisis combinado de evidencia directa e indirecta que compara ambos medicamentos entre sí y *con calidad de la evidencia baja*, no hay significancia estadística (RR 0.91 con IC 95% de 0.52 a 1.59).
- NTZ versus ALEMTUZUMAB: NTZ no presenta significancia estadística en su comparación a placebo (RR 1.53 con IC 95% de 0.93 a 2.53), *con calidad de evidencia moderada*. Alemtuzumab tampoco presenta significancia estadística en su comparación con placebo (RR 0.72 con IC 95% de 0.32 a 1.61), *con calidad de evidencia baja*. En el análisis combinado de evidencia directa e indirecta que compara ambos medicamentos entre sí y *con calidad de la evidencia baja*, no se presenta significancia estadística (RR 0.47 con IC 95% de 0.18 a 1.21).

Confiabilidad de la evidencia

¿Cuál es la confiabilidad global de la evidencia de los efectos?

Juicio

No se incluyen estudios	Muy baja	Baja	✓ Moderada	Alta
-------------------------	----------	------	---------------	------

Resumen de la evidencia

Dependiendo del resultado la evidencia puede ser considerada alta, moderada y baja. La calidad de la evidencia global fue considerada moderada para los resultados de recaídas a 12 y 24 meses y baja para el resultado de empeoramiento de la discapacidad y abandono del tratamiento disponible en la Tabla 7 del Anexo 1 bajo el título: “Estimación global de la calidad de la evidencia”.

Consideraciones adicionales

Debe tomarse en cuenta que la información respecto a los EA en las bases de datos EMA y FDA descriptiva por lo tanto es considerada de baja calidad.

Valores

¿Hay importante incertidumbre o variabilidad acerca de cómo la gente evaluó los resultados más importantes?

Juicio

Hay importante incertidumbre o variabilidad	√ Posiblemente hay importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no hay importante incertidumbre o variabilidad	No hay importante incertidumbre o variabilidad
---	---	--	--

Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed de GPCs, evaluaciones de tecnología o evaluaciones económicas completas que abordaran la calificación de los resultados más importantes desde el punto de vista del paciente. De especial utilidad resultó la publicación “Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple” producida en Cataluña, España (AIAQS, 2012), así como “Aceptación del riesgo en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Natalizumab” (Tur, 2013). De la GPC catalana se consideró primordialmente información de la encuesta estructurada a pacientes que desarrollaron debido a la necesidad de generar evidencia mediante un estudio cualitativo basado en la técnica de entrevista grupal. Se realizaron 3 grupos focales estructurados, moderados por una persona experta en la técnica que siguió un guion elaborado a partir de las sugerencias del equipo coordinador y coordinadores del equipo clínico. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d’Hebron de Barcelona.

Resumen de los hallazgos

El resultado más relevante fue el temor que muestran los pacientes de EMRR sometidos a tratamiento con NTZ a desarrollar LMP y su potencial riesgo de muerte, según el resultado de los grupos focales. (AIAQS, 2012)

Balace de los efectos

¿El balace entre los efectos deseados e indeseados, favorece a la intervención o la comparación?

Juicio

Desconocido	Varía	√ Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención
-------------	-------	--	---	---	--

Resumen de los hallazgos

La práctica clínica de la CCSS de tratar a los pacientes de EMRR con interferones beta es superada ampliamente, según la evidencia encontrada y descrita, por NTZ. Por otra parte, la efectividad de Alemtuzumab supera a NTZ y al otro comparador, Fingolimod. El riesgo de desarrollar el efecto adverso de aumentar la infección por JCV y, por tanto, la posibilidad de desarrollar LMP que se asocia con NTZ, son factores para considerar en el balance riesgo beneficio.

Recursos requeridos

¿Qué tan grandes son los recursos requeridos para la aplicación de la nueva tecnología?

Juicio

Desconocido	Varía	✓ Importante consumo de recursos	Consumo de recursos moderados	Consumo de recursos mínimos o imperceptibles	Ahorro moderado en el consumo de recursos	Grandes ahorros en el consumo de recursos
-------------	-------	-------------------------------------	-------------------------------	--	---	---

Búsqueda de la Información

Se dispone de limitada información respecto a los recursos requeridos para el abordaje de la EM, que se ha ido construyendo con la realización de la presente evaluación de tecnología sanitaria, en especial el modelo de Markov para la evaluación económica de las tres estrategias de tratamiento con una cohorte hipotética de 50 pacientes diagnosticados con EMRR en tratamiento.

Resumen de los hallazgos

Se estima que se requerirá invertir un mínimo de alrededor de \$12.256.644,20 USD en un periodo de 6 años, con una tasa de descuento del 5%, para poner a disposición de la CCSS de la nueva tecnología evaluada. En la Sección de Evaluación Económica se suministran los detalles de esta caracterización que se desprende de una cohorte hipotética de 50 pacientes.

Ninguna de las intervenciones evaluadas se puede considerar como eficiente desde el punto de vista farmacoeconómico, ya que en el mejor de los casos se requiere invertir más de \$200.000 por AVAC ganado.

De acuerdo a los resultados que arroja el análisis económico completo de esta ET, según el modelo diseñado, se requiere una inversión de (USD):

- \$12.256.644,20 para dar tratamiento con Natalizumab
- \$7.445.919,90 para dar tratamiento con Fingolimod
- \$6.017.667,17 para dar tratamiento con Alemtuzumab

Se estiman los siguientes recursos para evitar una exacerbación (USD):

- \$87.243,79 en tratamiento con Fingolimod
- \$86.434,21 en tratamiento con Natalizumab
- \$25.659,20 en tratamiento con Alemtuzumab

Para ganar un AVAC (año de vida ganado ajustado por calidad) es necesario invertir (USD):

- \$405.140,01 con NZ
- \$247.579,56 con Fingolimod
- \$205.645,50 con Alemtuzumab

Consideraciones adicionales

Además de la inversión en la compra del medicamento, el que puede ser requerido por el paciente por un largo periodo de tiempo, hay que considerar las inversiones conexas que representa la adopción idónea de estas terapias por la complejidad que su prescripción implica, desde la primera dosis, en términos de capacitación del personal, prevención de infecciones, la generación de guías informativas, la demanda de especialistas, la demanda de tecnología punta en los hospitales, entre otros factores que se desarrollan más adelante en este informe. Por la naturaleza misma de la EMRR, su diagnóstico, tratamiento y seguimiento plantean no pocos retos (Miller, 2008) (AIAQS, 2012).

Certeza de la información de recursos

¿Cuál es la certeza de la información de los recursos requeridos?

Juicio

No encontraron estudios	Muy baja	√ Baja	Moderada	Alta
-------------------------	----------	------------------	----------	------

Búsqueda de la Información

La información respecto a los recursos requeridos para cada uno de los tratamientos, incluyendo los posibles efectos adversos, deriva de los estudios clínicos pivotales con los que fueron registrados, con la limitante que los estudios realizados han tenido un horizonte temporal corto (2 años) y la patología a tratar es una enfermedad crónica.

Resumen de los hallazgos

Dadas las fuentes de información de los recursos hay importante incertidumbre respecto a la certeza con la que se calcularon los recursos utilizados actualmente en la CCSS para la atención de pacientes con EMRR.

Costo efectividad

¿El análisis costo efectividad favorece la opción del medicamento en evaluación o la comparación?

Juicio

No se conoce	Varía	√ Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la comparación ni el medicamento en evaluación	Probablemente favorece el medicamento en evaluación	Favorece el medicamento en evaluación
--------------	-------	-------------------------------------	---------------------------------------	--	---	---------------------------------------

Búsqueda de la información

Se logró ubicar 25 referencias de estudios económicos en los que se evaluaron alternativas terapéuticas para el manejo farmacológico de la EM. Estos fueron de utilidad para determinar modelos de enfermedad y sus supuestos, horizonte de tiempo, comparadores y manejo de incertidumbre. Las

probabilidades de transición se identificaron a partir de los ECA y de estudios de cohorte. La fuente de los recursos fueron expertos y los ECA antes mencionados.

Resumen de los hallazgos

Distintas publicaciones con estudios de costo efectividad encontradas favorecen al NTZ como alternativa de tratamiento, sin embargo, no lo comparan con Fingolimod ni Alemtuzumab. Considerando los hallazgos de esta ET, tanto de la evidencia científica sobre eficacia y seguridad como el estudio costo efectividad realizado, existen suficientes elementos para considerar Alemtuzumab como una alternativa más costo efectiva que NTZ. Incluso el otro comparador Fingolimod supera a NTZ en el presente estudio de costo efectividad.

Consideraciones adicionales

Si bien hay una superioridad de Alemtuzumab también en el estudio de costo efectividad, se encontró que el principal modificador del resultado del modelo es el precio. Aplicando variaciones de un 20% de este valor en el análisis de sensibilidad, solo Alemtuzumab y Fingolimod compiten por la superioridad, mientras que NTZ no cambia en forma relevante los resultados.

Equidad

¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

Juicio

No se conoce	Varia	La reduce	Probablemente la reduce	✓ Probablemente no impacta	Probablemente la incrementa	La incrementa
--------------	-------	-----------	-------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---------------

Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline vía PubMed de información relevante y se identificaron los siguientes documentos de interés para esta sección: “Recibir y proporcionar apoyo en parejas que se ocupan de la esclerosis múltiple: Un estudio diario usando una perspectiva de equidad” (Kleiboer, 2006); “Dilemas en la toma de decisiones para la Discontinuación del Tratamiento Modificador de la Enfermedad Prolongado para la Esclerosis Múltiple” (Butler, 2015). Además, se realizaron consultas con expertos en el ámbito de la bioética, la comercialización del producto y la organización de los servicios de salud, para lo cual se utilizó la plataforma FormSite para realizar una encuesta a especialistas en neurología (Ver Anexo 8). Para esta sección, debido a la naturaleza de la evidencia seleccionada, se debe tener en cuenta que todos los comentarios y recomendaciones tienen un nivel de evidencia bajo.

Resumen de los Hallazgos

Es una enfermedad compleja que necesita un abordaje y seguimiento multidisciplinario. (Consulta con expertos, 2017) Es además una enfermedad crónica que puede implicar demanda de tratamiento por 30 años o más. (Tramacere, 2015) Ante la falla terapéutica de los medicamentos de primera línea se plantea la necesidad de sustituirla, para disminuir la discapacidad que la enfermedad frecuentemente produce y mejorar la calidad de vida. Si no hay un sistema de salud que brinde soluciones al paciente en esta situación, la única opción para el paciente sería financiar con recursos propios la terapia. El NTZ, al igual que el resto de los anticuerpos monoclonales, son medicamentos de un costo muy elevado y el impacto financiero que puede provocar a nivel particular puede ser inalcanzable para la mayoría de los habitantes de la región en estudio. Se plantea de este modo un reto social en términos de acceso a la salud y equidad (Consulta con expertos, 2017).

Una política clara por parte de los administradores sanitarios en términos de las políticas de acceso a los medicamentos como el NTZ, puede representar una diferencia importante en términos de equidad que debe ser considerada (Consulta con expertos, 2017).

Dado que el costo del Alemtuzumab es menor, su adopción podría favorecer la equidad al facilitar su inclusión en los planes de cobertura con recursos públicos de los países de la región.

Aceptabilidad

¿El medicamento en evaluación es una opción aceptable para los grupos de interés?

Juicio

No se sabe	✓ Varía	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí
------------	------------	----	---------------------	---------------------	----

Búsqueda de la información

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline vía PubMed. Además, se identificaron los documentos “Aceptación del riesgo en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Natalizumab” (Tur, 2013) y o “Dilemas en la toma de decisiones para la Discontinuación del Tratamiento Modificador de la Enfermedad Prolongado para la Esclerosis Múltiple” (Butler, 2015), así como “Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple” producida en Cataluña, España (AIAQS, 2012). Además, se realizaron entrevistas con pacientes, cuidadores médicos, pagadores y funcionarios gubernamentales de la Defensoría de los Habitantes y de la CCSS.

Resumen de los Hallazgos

Según los estudios observacionales que realizaron grupos focales con pacientes de EMRR tratados con NTZ y seguimiento a pacientes que han tenido acceso a este tratamiento por largos periodos de tiempo, la aceptabilidad del NTZ es buena en general, siendo que los pacientes reportan mejoramiento general en su calidad de vida después del inicio del tratamiento, disminución de la frecuencia de las recaídas y disminución en la severidad de las mismas cuando se presentaron. Sin embargo, la preocupación de desarrollar LMP y el riesgo de morir por esta causa prevaleció. (AIAQS, 2012) (Tur, 2013)

En términos del Alemtuzumab, a pesar de sus efectos adversos se reporta una buena aceptabilidad por parte de los pacientes, según reporta NICE (NICE, 2014).

La falta de acceso a información oportuna de diverso tipo que le permita al paciente entender el proceso de su enfermedad y las implicaciones y riesgos del tratamiento, es un factor relevante que incide en el abandono o adherencia a largo plazo. (Butler, 2015)

En algunos funcionarios de la administración de los sistemas de salud, así como en médicos tratantes, prevalece la preocupación de un suministro estable del NTZ en la región y la necesidad de apoyo técnico y financiero por parte de la compañía farmacéutica para el cumplimiento del protocolo previo a la administración del NTZ. Se reporta interrupción de la actividad de la empresa en República Dominicana, por ejemplo. Para los pacientes entrevistados es este aspecto también una prioridad y están siempre a la expectativa de los avances médicos ante la posibilidad de que surja una opción terapéutica más conveniente en términos de seguridad y eficacia. (Consulta con expertos, 2017) (AIAQS, 2012)

Factibilidad

¿El medicamento en evaluación es una opción factible de llevar a cabo para los grupos de interés?

Juicio

No se sabe	Varía	No	√ Probablemente no	Probablemente sí	Sí
------------	-------	----	-----------------------------------	---------------------	----

Búsqueda de la información

Para el análisis de la factibilidad de la tecnología en estudio, se tomaron los aportes más relevantes planteados en el análisis económico completo de esta ET, donde se evaluó el tratamiento con NTZ y dos comparadores: Fingolimod y Alemtuzumab. También se han considerado aportes derivados de las secciones 3.10 Aspectos éticos relacionados con el uso de NTZ en la EMRR con falla terapéutica a tratamiento de primera línea basado en interferones, 3. 11 Aspectos organizacionales relacionados con la adopción de la tecnología y 3. 12 Aspectos sociales y del paciente relacionados con la adopción de la tecnología, de este documento.

Resumen de los Hallazgos

Es factible la instauración de estos tratamientos en la región, sin embargo, una reducción de los costos facilitaría definitivamente su inclusión ya que con los precios actuales imponen una barrera difícil de superar para los planes de beneficios de la región, debido al alto impacto financiero que provocan.

Respecto a las consideraciones de tipo organizacional y a los requerimientos éticos y sociales para la administración del NTZ, ambos comparadores parecen superar con facilidad a la tecnología en estudio en términos de factibilidad, por los requerimientos en la administración de cada terapia y las implicaciones costo beneficio presentadas en este documento.

Consideraciones adicionales

Debido al comportamiento crónico de la EMRR y a sus efectos discapacitantes, la variación que ofrece Alemtuzumab en su administración en dos periodos cortos de aplicación (5 días consecutivos en el primer periodo y 3 días consecutivos a los doce meses de la aplicación inicial) y una efectividad terapéutica a cinco años (DynaMed, 2017), es especialmente beneficiosa frente a la tecnología en estudio NTZ y al otro comparador Fingolimod. Según el NICE muchos efectos secundarios desagradables que deterioran de manera significativa la calidad de vida de los pacientes y que afecta a sus familias son precisamente los efectos adversos de los tratamientos contra la EM. El paciente es sometido a una gran cantidad de citas médicas, padece de reacciones en los sitios de las inyecciones, sufren de síntomas tales como fatiga y depresión, entre otros. De este modo, cualquier tratamiento que merme la necesidad de exposición al propio tratamiento, que disminuya la cantidad de recaídas y que detenga la progresión de la discapacidad será de sumo beneficio. (NICE, 2014)

Tabla No. 2 RESUMEN DE JUICIOS							
¿Es este problema una prioridad?	Desconocido	Varía	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí ✓	
¿Qué tan substanciales son los efectos deseados anticipados?	Desconocido	Varía	Trivial	Pequeño	Moderado ✓	Grande	
¿Qué tan substanciales son los efectos indeseados anticipados?	Desconocido ✓	Varía	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial	
¿Cuál es la confiabilidad global de la evidencia de los efectos?	No se incluyen estudios	Muy baja	Baja	Moderada ✓	Alta		
¿Hay importante incertidumbre o variabilidad acerca de cómo la gente evaluó los resultados más importantes?	Hay importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente hay importante incertidumbre o variabilidad ✓	Probablemente no hay importante incertidumbre o variabilidad	No hay importante incertidumbre o variabilidad			
¿El balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece a la intervención o la comparación?	Desconocido	Varía	Favorece a la comparación ✓	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
¿Qué tan grandes son los recursos requeridos para la aplicación de la nueva tecnología?	Desconocido	Varía	Importante consumo de recursos ✓	Consumo de recursos moderados	Consumo de recursos mínimos o imperceptibles	Ahorro moderado en el consumo de recursos	Grandes ahorros en el consumo de recursos
¿Cuál es la certeza de la información de los recursos requeridos?	No se encontraron estudios	Muy baja	Baja ✓	Moderada	Alta		
¿El análisis costo efectividad favorece la opción del medicamento en evaluación o la comparación?	No se conoce	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación ✓	No favorece la comparación ni el medicamento en evaluación	Probablemente favorece el medicamento en evaluación	Favorece el medicamento en evaluación
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?	No se conoce	Varía	la reduce	Probablemente la reduce	Probablemente no impacta ✓	Probablemente la incrementa	La incrementa
¿El medicamento en evaluación es una opción aceptable para los grupos de interés?	No se sabe	Varia ✓	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	
¿El medicamento en evaluación es una opción factible de llevar a cabo para los grupos de interés?	No se sabe	Varía	No	Probablemente no ✓	Probablemente sí	Sí	

Conclusiones

Tipo de decisión sugerida por el equipo que hace el informe de Evaluación de Tecnología

Juicio

√ No cubrir	Cubrir con generación de evidencia	Cubrir con negociación de precios	Restringir la cobertura	Cubrir
------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------	--------

Siendo que el tratamiento de los pacientes con EMRR tras falla terapéutica a interferón no es una alternativa terapéutica accesoria, sino una realidad en ejecución dentro de la plataforma de atención de la CCSS, la opción de brindar NTZ como tratamiento de segunda línea no es la mejor alternativa debido a las ventajas que presenta su comparador Alemtuzumab en términos de costo beneficio en el rubro de inversión por disminución de recaídas, inversión del tratamiento y beneficios al paciente y a su entorno familiar.

Ante los beneficios que presenta el comparador Alemtuzumab se debe tener en cuenta que, siendo un medicamento relativamente nuevo, hay aún algunas valoraciones que se deben mantener en observación, especialmente para hacer conclusiones en el largo plazo. Sin embargo, de los tres tratamientos considerados en esta ET es el medicamento que presenta estudios de mayor plazo, con más beneficios de costo efectividad y presenta criterios positivos en términos de una implementación más factible para el sistema y beneficiosa para los pacientes y sus familias.

Referencias

- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. [Review search date: September 2014]
- Pucci, E., Giukiani, G., Solari, A., Simi, S., Minozzi, S., Di Pietrantonj, C., & Galea, I. (2011). Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *The Cocharne Database of Systematic Reviews*.
- “Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple” producida en Cataluña, España (AIAQS, 2012)
- Welch, Vivian A., Akl, Elie A., Guyatt, Gord Pottie, Kevin, Eslava-Schmalbach, Javier, Ansari, Mohammed T., de Beer, Hans, Briel, Matthias, Dans, Tony, Dans, Inday, Hultcrantz, Monica.Jull, Janet, Katikireddi, S. V., & Meerpohl, Joerg, Morton, Rachael, Mosdol, Annhild, Petkovic, Jennifer, Schünemann, Holger, Sharaf, Ravi, Singh, Jasvinder, Stanev, Roger.Tonia, Thomy, Tristan, Mario, Vitols, Sigurd, Watine, Joseph, Tugwell, P. (2017). GRADE Equity guidelines 1: Health equity in guideline development- introduction and rationale. *Journal of Clinical Epidemiology*. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.01.014>
- “Aceptación del riesgo en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Natalizumab” (Tur, 2013)
- Kleiboer, A. M., Kuijer, R. G., Hox, J. J., Schreurs, K. M. G., & Bensing, J. M. (2006). Receiving and providing support in couples dealing with multiple sclerosis: A diary study using an equity perspective. *Personal Relationships*, 13(4), 485–501. <http://doi.org/10.1111/j.1475-6811.2006.00131.x>
- “Dilemas en la toma de decisiones para la Discontinuación del Tratamiento Modificador de la Enfermedad Prolongado para la Esclerosis Múltiple” (Butler, 2015)

Declaración de conflictos de interés

Los autores del presente informe declaran, de acuerdo al criterio y uso de fórmulas establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, de pertenencia o familiar, que hubiese afectado el desarrollo de esta ET. (Ver Sección 4, Anexo 1 del cuerpo principal del informe)

Anexo tablas GRADE que resumen la calidad del cuerpo de evidencia que soportan la estimación de la efectividad del Natalizumab en pacientes con EMRR

Tabla 3: Estimación del efecto según metanálisis en red del beneficio de Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)

Recaídas en un período de 12 meses	Comparación directa e indirecta versus placebo ¹		Comparación directa e indirecta entre los medicamentos	
	RR IC 95%	Calidad de la evidencia	RR IC 95%	Calidad de la evidencia
Natalizumab <i>vrs</i> Fingolimod	Natalizumab <i>vrs</i> placebo 0.56 (0.43 a 0.73) 1 estudio	ALTA ⊕⊕⊕⊕	0.89 (0.66 a 1.21)	BAJA ^{a,b,c} ⊕⊕⊕⊖
	Fingolimod <i>vrs</i> placebo 0.63 (0.53 a 0.74) 2 estudios	BAJA ² ⊕⊕⊖⊖		
Natalizumab <i>vrs</i> Alemtuzumab	Natalizumab <i>vrs</i> placebo 0.56 (0.43 a 0.73) 1 estudio	ALTA ⊕⊕⊕⊕	0.71 (0.50 a 1.02)	BAJA ^{a,c} ⊕⊕⊕⊖
	Alemtuzumab <i>vrs</i> placebo 0.40 (0.31 a 0.51)	MODERADA ³ ⊕⊕⊕⊖		

Aclaraciones:

Se realizó una evaluación en ISPOR (Jansen 2014b) tiene dos calificaciones para cada dominio y a nivel global con dos posibles resultados: SUFICIENTE o INSUFICIENTE. El resultado fue SUFICIENTE (Ver Anexo 7).

Notas:

¹ Estas son comparaciones con placebo de pares de evidencia directa e indirecta analizadas por la técnica de metanálisis en red.

Posibles criterios para degradar la evidencia:

a: El IC es muy amplio, el estudio incluye pocos pacientes o resultados y/o el IC incluye beneficios y riesgos apreciables (es decir el IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo). Se degrada por imprecisión.

b: Riesgo de sesgo: no informaron un ocultamiento adecuado de la asignación, no informaron una generación adecuada de secuencia aleatoria, no informaron un cegamiento adecuado de los evaluadores de resultados y con un número alto o incierto de retiros. Se degrada un nivel por riesgo de sesgo.

c: Inconsistencia o incoherencia (los resultados de las comparaciones indirectas son muy diferentes a los encontrados en las comparaciones directas). Los valores para la heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad. debido a la presencia de estimaciones imprecisas directas y de red, la ausencia de inconsistencia estadísticamente significativa no es evidencia contra la presencia de inconsistencia. Los valores de heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad. Al evaluar la inconsistencia en las redes como un todo, no hay indicación de

inconsistencia global dentro de cualquier red (prueba global de inconsistencia: valor $P = 0.99$ para recaídas durante 12 meses).

² Criterio de valoración de los autores del MAR: “Degradado en un nivel debido al riesgo de sesgo y un nivel debido a inconsistencia - la mayoría de los estudios con riesgo poco claro o riesgo elevado de sesgo en el ocultamiento de la asignación y/o cegamiento de los resultados; $I^2 = 82\%$ (Valor de $P = 0,02$)”

³ Criterio de valoración de los autores del MAR: “Se degradó un nivel debido al riesgo de sesgo, la mayoría de los estudios con alto o poco claro riesgo de sesgo en la ocultación de la asignación y/o cegamiento en los resultados”.

RR: Riesgo Relativo

IC: Intervalo de Credibilidad en la columna del MAR

IC: Intervalo de Confianza en la columna de evidencia directa e indirecta.

NR: No reportado.

Referencia: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. [Review search date: September 2014]

Tabla 4: Estimación del efecto según metanálisis en red del beneficio de Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)

Recaídas en un período de 24 meses	Comparación directa e indirecta versus placebo ¹		Comparación directa e indirecta entre los medicamentos	
	RR IC 95%	Calidad de la evidencia	RR IC 95%	Calidad de la evidencia
Natalizumab vrs Fingolimod	Natalizumab vrs placebo 0.56 (0.47 a 0.66) 1 estudio	ALTA ⊕⊕⊕⊕	0.77 (0.63 a 0.95)	MODERADA ^{a,c} ⊕⊕⊕⊖
	Fingolimod vrs placebo 0.72 (0.64 a 0.81) 2 estudios	MODERADA ² ⊕⊕⊕⊖		
Natalizumab vrs Alemtuzumab	Natalizumab vrs placebo 0.56 (0.47 a 0.66) 1 estudio	ALTA ⊕⊕⊕⊕	0.83 (0.64 a 1.07)	BAJA ^{b,c} ⊕⊕⊖⊖
	Alemtuzumab vrs placebo 0.46 (0.38 a 0.55)	MODERADA ³ ⊕⊕⊕⊖		

Aclaraciones:

Se realizó una evaluación en ISPOR (Jansen 2014b) tiene dos calificaciones para cada dominio y a nivel global con dos posibles resultados: SUFICIENTE o INSUFICIENTE. El resultado fue SUFICIENTE (Ver Anexo 7).

Notas:

¹ Estas son comparaciones con placebo de pares de evidencia directa e indirecta analizadas por la técnica de metanálisis en red.

Posibles criterios para degradar la evidencia:

a: Riesgo de sesgo: no informaron un ocultamiento adecuado de la asignación, no informaron una generación adecuada de secuencia aleatoria, no informaron un cegamiento adecuado de los evaluadores de resultados y con un número alto o incierto de retiros. Se degrada un nivel por riesgo de sesgo.

b: El IC es muy amplio, el estudio incluye pocos pacientes o resultados y/o el IC incluye beneficios y riesgos apreciables (es decir el IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo). Se degrada por imprecisión.

c: Inconsistencia o incoherencia (los resultados de las comparaciones indirectas son muy diferentes a los encontrados en las comparaciones directas). Los valores para la heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad. Evaluación de la heterogeneidad y la inconsistencia dentro de los análisis de red. Se realizó una evaluación de heterogeneidad e inconsistencia dentro de los análisis de la red para las recaídas durante 12 y 24 meses, para la discapacidad que empeora durante 24 meses y para la aceptabilidad a los 12 y 24 meses. Se observó evidencia de incoherencia estadística local, estimada como una diferencia entre las estimaciones de tratamiento directas e indirectas en redes, para dos ciclos para recaídas durante 24 meses. Sin embargo, debido a la presencia de estimaciones imprecisas directas y de red, la ausencia de inconsistencia estadísticamente significativa no es evidencia contra la presencia de inconsistencia. Los valores de heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad. Al evaluar la inconsistencia en las redes como un todo, no hay indicación de inconsistencia global dentro de cualquier red (prueba global de inconsistencia: valor $P = 0,97$).

² Criterio de valoración de los autores del MAR: “Degradado de un nivel debido al riesgo de sesgo, un nivel debido a la indirecta (indirectness) y dos niveles debido a la imprecisión - la mayoría de los estudios con alto o poco claro riesgo de sesgo en la ocultación de la asignación y/o estudio monocéntrico aportando el 50% a esta estimación, IC amplios.”

³ Criterio de valoración de los autores del MAR: “Se degradó un nivel debido al riesgo de sesgo, la mayoría de los estudios con alto o poco claro riesgo de sesgo en la asignación.”

RR: Riesgo Relativo

IC: Intervalo de Credibilidad en la columna del MAR

IC: Intervalo de Confianza en la columna de evidencia directa e indirecta.

NR: No reportado.

Referencia: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. [Review search date: September 2014]

Tabla 5: Estimación del efecto según metanálisis en red del beneficio de Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)

Empeoramiento de la discapacidad a 24 meses	Comparación directa e indirecta versus placebo ¹		Comparación directa e indirecta entre los medicamentos	
	RR IC 95%	Calidad de la Evidencia	RR IC 95%	Calidad de la Evidencia
Natalizumab vrs Fingolimod	Natalizumab vrs placebo 0.64 (0.49 a 0.85) 1 estudio	MODERADA ² ⊕⊕⊕⊕	0.75 (0.54 a 1.04) a	BAJA ^{a,b} ⊕⊕⊕⊕
	Fingolimod vrs placebo 0.86 (0.73 a 1.03) 2 estudios	MUY BAJA ^{2,3,4} ⊕⊕⊕⊕		
Alemtuzumab vrs Natalizumab	Alemtuzumab vrs placebo 0.35 (0.26 a 0.48)	BAJA ^{2,4} ⊕⊕⊕⊖	0.55 (0.36 a 0.84) a	MODERADA ^b ⊕⊕⊕⊕
	Natalizumab vrs placebo 0.64 (0.49 a 0.85) 1 estudio	MODERADA ² ⊕⊕⊕⊕		

Aclaraciones:

Se realizó una evaluación en ISPOR (Jansen 2014b) tiene dos calificaciones para cada dominio y a nivel global con dos posibles resultados: SUFICIENTE o INSUFICIENTE. El resultado fue SUFICIENTE (Ver Anexo 7).

Notas:

¹ Estas son comparaciones con placebo de pares de evidencia directa e indirecta analizadas por la técnica de metanálisis en red.

Posibles criterios para degradar la evidencia:

a El IC es muy amplio, el estudio incluye pocos pacientes o resultados y/o el IC incluye beneficios y riesgos apreciables (es decir el IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo). Se degrada por imprecisión.

b En términos de la heterogeneidad y la inconsistencia dentro de los análisis de red se realizó una evaluación de heterogeneidad e inconsistencia dentro de los análisis de la red para empeoramiento de la discapacidad durante 24 meses. Hay evidencia de incoherencia estadística local, estimada como una diferencia entre las estimaciones de tratamiento directas e indirectas en redes, para tres ciclos.

² Se baja un nivel por usar medidores de resultado subrogados.

³ El IC es muy amplio, el estudio incluye pocos pacientes o resultados y/o el IC incluye beneficios y riesgos apreciables (es decir el IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo). Se degrada por imprecisión.

⁴ Se baja un nivel por riesgo de sesgo, se baja un nivel por "indirectness", un nivel por imprecisión. Los estudios tienen riesgo de sesgo no claro en el ocultamiento adecuado de la asignación y por indicadores subrogados de los resultados, además de intervalos de confianza anchos.

RR: Riesgo Relativo

IC: Intervalo de Credibilidad en la columna del MAR

IC: Intervalo de Confianza en la columna de evidencia directa e indirecta.

Referencia: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. [Review search date: September 2014]

Comentario de las tablas de evidencia sobre efectividad

Natalizumab junto a Alemtuzumab y Fingolimod parecen ser mejores opciones terapéuticas que los Interferones beta; debido a que en la comparación con placebo, dentro del metanálisis en red bajo el criterio de recaídas a 12 y 24 meses, solo los interferones beta no muestran beneficio. Además, en la combinación mixta de la evidencia directa e indirecta, se muestra cierta superioridad de Natalizumab frente a Fingolimod, no así frente a Alemtuzumab.

En empeoramiento de la discapacidad, medida durante 2 años en la mayoría de los estudios incluidos, solo Natalizumab y Alemtuzumab presentan beneficios estadísticamente significativos frente a placebo, presentándose una ligera ventaja a favor de Alemtuzumab. En esta medida subrogada el metanálisis en red, para comparación entre de los medicamentos entre si Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab.

Resumen de los hallazgos y la calidad de la evidencia sobre la seguridad comparativa del Natalizumab para el manejo de pacientes con EMRR según el método de GRADE

Tabla 6: Estimación del efecto según metanálisis en red de la seguridad de Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab versus placebo y entre sí para el tratamiento de la EMRR (Tramacere, 2014)

Suspensión del tratamiento debido a eventos adversos a 24 meses	Comparación directa e indirecta versus placebo ¹		Comparación directa e indirecta entre los medicamentos	
	RR IC 95%	Calidad de la Evidencia	RR IC 95%	Calidad de la Evidencia
Natalizumab vrs Fingolimod	Natalizumab vrs placebo 1.53 (0.93 a 2.53) 1 estudio	MODERADA ¹ ⊕⊕⊕⊖	0.91 (0.52 a 1.59) a	BAJA ^{a,b} ⊕⊕⊕⊖
	Fingolimod vrs placebo 1.69 (1.32 a 2.17) 2 estudios	BAJA ² ⊕⊕⊕⊖		
Alemtuzumab vrs Natalizumab	Alemtuzumab vrs placebo 0.72 (0.32 a 1.61)	BAJA ¹ ⊕⊕⊕⊖	0.47 (0.18 a 1.21) a	BAJA ^{a,b} ⊕⊕⊕⊖
	Natalizumab vrs placebo 1.53 (0.93 a 2.53) 1 estudio	MODERADA ¹ ⊕⊕⊕⊖		

Aclaraciones:

Se realizó una evaluación en ISPOR (Jansen 2014b) tiene dos calificaciones para cada dominio y a nivel global con dos posibles resultados: SUFICIENTE o INSUFICIENTE. El resultado fue SUFICIENTE (Ver Anexo 7).

Notas:

¹ Estas son comparaciones con placebo de pares de evidencia directa e indirecta analizadas por la técnica de metanálisis en red.

Posibles criterios para degradar la evidencia:

¹ El IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo. Se degrada por imprecisión.

² Falla en el seguimiento de los participantes. También se reportan otros sesgos.

^a El IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo. Se degrada por imprecisión.

^b Inconsistencia o incoherencia (los resultados de las comparaciones indirectas son muy diferentes a los encontrados en las comparaciones directas). Los valores para la heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad.

RR: Riesgo Relativo

IC: Intervalo de Credibilidad en la columna del MAR

IC: Intervalo de Confianza en la columna de evidencia directa e indirecta.

Referencia: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. [Review search date: September 2014]

Comentario de las tablas de evidencia sobre seguridad:

La mayoría de los medicamentos incluidos en esta revisión se asocian con una alta proporción de participantes que se retiran debido a los efectos adversos cuando se comparan con placebo. Ninguna de las comparaciones con placebo o entre los medicamentos es estadísticamente significativa. Esto se debe a que los estudios incluidos tienen información insuficiente y heterogénea de un número muy bajo de efectos adversos observados, durante el corto tiempo de duración que tuvieron los estudios.

Debe tomarse en cuenta que dada la limitación encontrada tanto en las revisiones sistemáticas Cochrane como en otras revisiones no Cochrane, el denominador común es que la descripción de los efectos adversos se da solamente en términos de frecuencia absoluta o relativa y además es presentada en forma heterogénea, lo que no permite hacer mayor análisis más avanzados. Por eso, la evidencia que se presenta es baja o muy baja en términos de calidad y es meramente descriptiva.

Tabla 7: Estimación global de la calidad de la evidencia

Resultado	Importancia relativa	Calidad de la evidencia
Recaídas (12 meses)	9	MODERADA ^{a,b,c,d} ⊕⊕⊕⊖
Recaídas (24 meses)	9	MODERADA ^{e,f,g} ⊕⊕⊕⊖
Aumento de la discapacidad (24 meses)	6	BAJA ^{h,i,j} ⊕⊕⊖⊖
Suspensión del tratamiento por efectos adversos	9	BAJA ^{k,l,m,n} ⊕⊕⊖⊖
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	9	BAJA ^o ⊕⊕⊖⊖

Notas:

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Calidad alta: Estamos muy seguros que el efecto verdadero es cercano al efecto estimado

Calidad moderada: Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes

Calidad baja: Tenemos una seguridad limitada respecto al efecto estimado: el efecto verdadero puede ser sustancialmente distinto al efecto estimado

Calidad muy baja: Tenemos muy poca seguridad del efecto estimado: el efecto verdadero es muy probablemente sustancialmente distinto al efecto estimado (Balslem, 2011)

a: El IC es muy amplio, el estudio incluye pocos pacientes o resultados y/o el IC incluye beneficios y riesgos apreciables (es decir el IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo). Se degrada por imprecisión.

b: El IC solo incluye beneficios apreciables (es decir el IC no atraviesa el 1 y el resultado es significativo). El IC no es muy amplio. No se degrada por imprecisión.

c: Riesgo de sesgo: no informaron un ocultamiento adecuado de la asignación, no informaron una generación adecuada de secuencia aleatoria, no informaron un cegamiento adecuado de los evaluadores de resultados y con un número alto o incierto de retiros. Se degrada un nivel por riesgo de sesgo.

d: Inconsistencia o incoherencia (los resultados de las comparaciones indirectas son muy diferentes a los encontrados en las comparaciones directas). Los valores para la heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad.

e: El IC es muy amplio, el estudio incluye pocos pacientes o resultados y/o el IC incluye beneficios y riesgos apreciables (es decir el IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo). Se degrada por imprecisión.

f: Riesgo de sesgo: no informaron un ocultamiento adecuado de la asignación, no informaron una generación adecuada de secuencia aleatoria, no informaron un cegamiento adecuado de los evaluadores de resultados y con un número alto o incierto de retiros. Se degrada un nivel por riesgo de sesgo.

g: Inconsistencia o incoherencia (los resultados de las comparaciones indirectas son muy diferentes a los encontrados en las comparaciones directas). Los valores para la heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad.

h: El IC es muy amplio, el estudio incluye pocos pacientes o resultados y/o el IC incluye beneficios y riesgos apreciables (es decir el IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo). Se degrada por imprecisión.

i: Riesgo de sesgo: no informaron un ocultamiento adecuado de la asignación, no informaron una generación adecuada de la secuencia aleatoria, no informaron un cegamiento adecuado de los evaluadores de resultados y con un número alto o incierto de retiros. Se degrada un nivel por riesgo de sesgo.

j: El IC es muy amplio, se degrada por imprecisión.

k: El IC atraviesa el 1 y el resultado es no significativo. Se degrada por imprecisión.

l: El IC es muy amplio, se degrada por imprecisión.

m: Inconsistencia o incoherencia (los resultados de las comparaciones indirectas son muy diferentes a los encontrados en las comparaciones directas). Los valores para la heterogeneidad común (τ^2) para la red para cada resultado parecen no mostrar evidencia de heterogeneidad.

n: Riesgo de sesgo.

o: La evidencia es tomada de una revisión narrativa que hace una revisión de los estudios pivotaes y de los datos de EMA para estimación del riesgo de LMP en pacientes cero positivos con el virus JCV tratados con NTZ. El riesgo es pequeño a nivel de los valores de índice de anticuerpos, que es de 0.9 o menos (0.1-0.6/1000) el cual se aumenta sustancialmente en pacientes con valores de índices superiores a 1.5 y que han sido tratados más de 24 veces con NTZ. (Clérico, 2017)

3. Cuerpo principal del Informe

3.1 Lista de Abreviaturas

AFFIRM: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

AVAC: Año de vida ganado ajustado por de calidad

AVD: Años de vida perdidos por discapacidad

AVISA: Años de vida saludables perdidos

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CMH: El complejo mayor de histocompatibilidad o CMH (también MHC, acrónimo para el inglés major histocompatibility complex o complejo principal de histocompatibilidad, CPH), es una familia de genes hallados en todos los vertebrados y ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 en humanos, cuya función es la codificación de moléculas (glicoproteínas) denominadas antígenos leucocitarios humanos o antígenos de histocompatibilidad, que participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T permitiendo la activación de procesos críticos en la generación de la respuesta inmunitaria. En general, el CMH permite distinguir lo propio de lo extraño.

CIS: Clinically isolated síndrome.

CR 13: Costa Rica 13.

EDSS: La Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS por sus siglas en inglés) es la más utilizada para evaluar la situación funcional de las personas con esclerosis múltiple valorando la discapacidad de acuerdo a ocho sistemas funcionales.

EE: evaluaciones económicas.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency).

EM: Esclerosis Múltiple.

EM-RR: Esclerosis Múltiple Recurrente Resistente.

ET: Evaluación Tecnológica.

FAERS: Adverse Reaction Reporting System - Sistema de notificación de reacciones adversas

FECOMECYC: Federación de Colegios de Médicos y Cirujanos de Centroamérica y el Caribe

GA: Glatiramer Acetato.

INF-Beta: Interferón Beta.

JCV: También conocido como Virus JC, (*John Cunningham Virus* por sus siglas en inglés).

LMP: Leuco encefalopatía multifocal progresiva.

LOM: Lista Oficial de Medicamentos.

MS: Multiple sclerosis.

NTZ: Natalizumab.

PPMS: Primary progressive MS.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RM: Resonancia Magnética Nuclear.

RRMS: Relapsing-remitting multiple sclerosis.

RS: Revisión Sistemática.

SED: Simulación de eventos discretos.

SNC: Sistema Nervioso Central (SNC).

SPMS: Secondary progressive MS (SPMS).

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo.

VCAM: Células vasculares.

3.2 Alcance

Alcance del Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias según PICO

Población	<p>Condición:</p> <p>Pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente resistente con falla en el tratamiento de primera línea con interferones</p> <p>Términos Mesh relacionados:</p> <p>Multiple Sclerosis/drug therapy*[MeSH Terms] Multiple Sclerosis/pathology[MeSH Terms] "MS"[Title/Abstract] "clinically isolated syndrome"[Title/Abstract] "CIS"[Title/Abstract] "relapsing-remitting MS"[Title/Abstract] "RRMS"[Title/Abstract] "primary progressive MS"[Title/Abstract] "PPMS"[Title/Abstract] "secondary progressive MS"[Title/Abstract] "SPMS"[Title/Abstract]</p> <p>Clasificación internacional de enfermedades CIE X para la entidad: ICD-10 codes = G35 multiple sclerosis</p> <p>Uso que se quiere dar a la tecnología en la Condición: El NTZ constituye una alternativa farmacológica para las personas con EM que demuestran progresión de la enfermedad pese a usar los medicamentos de primera línea o bien para quienes se les evidencia la detección de anticuerpos neutralizantes de interferón (NICE, 2007). El razonamiento de su uso se basa en la utilización de un mecanismo farmacológico diferente que permita disminuir la actividad de la enfermedad, la cual se manifiesta en aumento de la discapacidad (deterioro en la escala EDSS) y el aumento o la aparición de lesiones Gadolinium y T2 nuevas en la resonancia magnética nuclear.</p>
Intervención	<p>Tecnología (Medicamento): Natalizumab (NTZ)</p> <p>Mecanismo de acción: Inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos.</p> <p>Términos Mesh relacionados: "natalizumab"[MeSH Terms] "natalizumab"[Title/Abstract] "Natalizumab/therapeutic use"[MeSH Terms] "Tysabri"[Title/Abstract]</p> <p>Código ATC:</p>

Comparación	Para NTZ, el Código ATC es: L04AA23 (Vidal, 2016).
	<p>Comparador más importante: Fingolimod y Alemtuzumab</p> <p>Términos Mesh relacionados: "Fingolimod Hydrochloride/therapeutic use" [MeSH Terms] "alemtuzumab" [Title/Abstract] "Fingolimod Hydrochloride" [Title/Abstract]</p> <p>Otros comparadores: N/A</p> <p>Racionalidad para haber escogido los comparadores: Debido a que son tratamientos de segunda línea para la EMRR en caso de falla terapéutica de los medicamentos de primera línea, en este caso los INF-Beta.</p> <p>Criterios para haber excluido posibles comparadores: Aunque existen otros tipos de comparadores, estos no han sido incluidos a solicitud del comprador principal para Costa Rica que es la CCSS.</p>
Desenlaces	<p>Resultados primarios para efectividad: Disminución de la cantidad de recaídas y disminución del tiempo entre recaídas.</p> <p>Resultados secundarios para efectividad: Reducción de la discapacidad.</p> <p>Resultados primarios para seguridad: Suspensión del tratamiento debido a efectos adversos y efectos adversos severos que comprometan la vida del paciente tales como leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP).</p> <p>Resultados secundarios para seguridad: Identificación de otros efectos adversos que puedan deteriorar la calidad de vida del paciente y que permitan establecer los costos del tratamiento.</p>

3.3 Diferencias entre el protocolo y en informe

El principal cambio entre el protocolo “Informe completo regional del uso Natalizumab (NTZ) como tratamiento a pacientes adultos con esclerosis múltiple, recurrente resistente (EM-RR), refractaria al tratamiento con interferón beta-1a (INF-Beta 1a)” y este informe se da en el cambio del alcance. Se cambiaron los comparadores a petición de la CCSS y se definió que serían Fingolimod y Alemtuzumab.

Además, se cambiaron los resultados clínicos para ajustarlos al tiempo efectivo de los estudios (2 años), por ejemplo en el caso del criterio de: “Eficacia para el uso a largo plazo”. También se varía el criterio del subgrupo de “refractaria al tratamiento con interferón beta-1a (INF-Beta 1a)” a “*con falla al tratamiento de primera línea con interferones*”.

3.4 Metodología

El presente informe regional completo sintetiza la información sobre la efectividad y seguridad e implicaciones económicas, éticas, organizacionales, y sociales del uso de Natalizumab para pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente resistente, con falla al tratamiento de primera línea con interferones.

El proceso de la evaluación se hizo a partir en la selección y adaptación de los elementos de evaluación definidos para cada uno de los dominios propuestos por EUnetHTA en el Core Model 3.0, según consenso del equipo desarrollador de Costa Rica, Chile, El Salvador, Perú y República Dominicana. Los elementos de evaluación fueron formulados como preguntas a las cuales debe dar respuesta el informe de ETS, de acuerdo a la pertinencia y disponibilidad de información, y que son desarrolladas en los respectivos dominios.

Esta evaluación tecnológica (ET) se realizó de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador. El protocolo de la evaluación fue publicado en las páginas web de DIME: <http://omaif.org/componentes/evaluaciones-de-tecnologia/protocolos>

Fue sometido para comentarios de expertos temáticos, funcionarios del MSPS, miembros del equipo colaborador y la dirección técnica del proyecto como también por los siguientes grupos de interés:

- Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, <http://portal.medicos.cr>
- Ministerio de Salud de Costa Rica, <https://www.ministeriodesalud.go.cr>
- Consejo Nacional de Cáncer: adscrito al despacho del Ministro de Salud y presidido por el Ministro en funciones o su representante (Ministro del 2014-2017, Dr. Fernando Llorca).
- Federación de Colegios de Médicos y Cirujanos de Centroamérica y el Caribe FECOMECYC
- Organización Panamericana de la Salud. <http://www.paho.org/hq/>

Otros subgrupos de importancia no fueron incluidos en la elaboración del informe debido a que no se consideró oportuno o necesario.

Para este proyecto se identificaron y seleccionaron tanto revisiones sistemáticas como metanálisis en red (MAR), que analizan la evidencia en la intervención principal de este estudio en términos de efectividad y de seguridad, comparándola con placebo, Interferón Beta, Fingolimod, Alemtuzumab y Glatiramer Acetato (GA). Este último medicamento, si bien no está dentro de los comparadores de esta ET, fue incluida en las Tablas GRADE.

La falta de estudios que hagan comparaciones directas entre comparadores y la necesidad de utilizar para esta ET los MAR hace el análisis más difícil y complejo, ya que existe todavía discusión sobre la presentación de los resultados, el análisis y evaluación de la calidad de evidencia de comparaciones directas, indirectas y del resultado del metanálisis en red (Abdelhamid, 2012). Este grupo decidió hacer una combinación de dos herramientas para la evaluación de los metanálisis en red (MAR) disponibles; la primera es el cuestionario ISPOR presentado por Jansen (Jansen, 2014) y la segunda el método sugerido por el grupo GRADE en una publicación de Puhan (Puhan, 2014). También se consideró la publicación de Georgia Salanti (Salanti, 2014). Se contó con la asesoría directa ofrecida por esta última autora y sus

colaboradores (Salanti y colaboradores, 2017), quienes están en proceso de desarrollo del recurso en línea CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) que está todavía en su fase de prueba.

El formato de este informe surgió de un consenso del equipo desarrollador de los países del proyecto. Mezcla y contiene elementos del Core Model de Eunetha, del proyecto Decide y algunos propuestos por el grupo desarrollador.

La estrategia de búsqueda, las fuentes de información consultadas y los hallazgos de este proceso se presentan para cada dominio. La información complementaria sobre la estrategia de búsqueda de información utilizada y los resultados de la misma, así como la valoración de la calidad metodológica de los estudios sobre los que se basa esta ET, se pueden consultar en los Anexos 2, 3 y 4 de este informe.

En resumen, se presenta en el formato EtD “cobertura”, en él se han dado unos juicios preliminares sobre los hallazgos y el balance riesgo beneficio de la nueva tecnología en comparación con otras existentes, como apoyo para la toma de decisiones sobre la cobertura de tecnologías en los planes de beneficios.

3.5 Problema de salud y uso actual de la Tecnología

3.5.1 Fuentes de información utilizadas

Para las GPC y protocolos de tratamiento se consultaron los siguientes repositorios y metabuscadores:

- ✓ National Guideline Clearinghouse, <http://www.guideline.gov/>
- ✓ Guíasalud, <http://www.guiasalud.es/home.asp>
- ✓ Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- ✓ GPC del NICE, <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed>
- ✓ Guías de Asociación Médica Canadiense, <https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>
- ✓ The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- ✓ Guías de Fistera, <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/>
- ✓ Tripdatabase, <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- ✓ Epistemonikos, <http://www.epistemonikos.org/es/>

Aunque es preciso aclarar que en América Latina no existen repositorios de Guías de Práctica Clínica y según el entender de los autores de este informe la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) hechas en América Latina se hacen y publican por agencias gubernamentales y asociaciones profesionales por lo que no son indexadas en bases de datos como MEDLINE, EMBASE, SCOPUS O LILACS o incluso en un repositorio de GPC tan grande como National Guideline Clearinghouse de Estados Unidos, salvo algunas excepciones.

El objetivo principal de la búsqueda de guías en los países fue examinar el uso de la tecnología Natalizumab y los comparadores elegidos para este estudio, Fingolimod y Alemtuzumab, así como otros tratamientos de segunda línea para la EMRR. Por esta razón no se evaluó la calidad de todas las guías de manera exhaustiva.

En América Latina algunos países tienen un programa oficial de desarrollo y almacenamiento de Guías de práctica clínica tales como como México en el CENETEC:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/dir_gpc.html

En Argentina hay un repositorio llamado Colección de Guías de Práctica Clínica en:

http://www.osecac.org.ar/osecac.asp?topfoto=top_servicios&item=servicios&contenido=repositorio
además de otros repositorios gubernamentales y de asociaciones profesionales.

Colombia tiene un programa sistemático de desarrollo de guías de práctica clínica conducido por el Ministerio de Salud y Protección Social:

<http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx>

En el caso de Costa Rica, el Ministerio de Salud ha publicado documentos que denomina “Decretos Presidenciales”, que tiene un formato similar a una GPC y que son de acatamiento obligatorio para entes de salud públicos y privados. (Ministerio de Salud. Costa Rica 2014). También se producen guías de práctica clínica en la CCSS y en asociaciones profesionales que se publican en forma independiente, según la temática por distintas unidades. Este es el caso de las “Guías Nacionales para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple”, publicada en la Revista Neuroeje en el mes de diciembre del 2015 en su Edición No. 28 (ACCN, 2015). Dicha publicación reporta control y tratamiento de 400 pacientes y una prevalencia nacional de 8/100.000, de acuerdo a los registros hospitalarios de la CCSS. Lamentablemente este esfuerzo realizado por un grupo considerable de profesionales de diversas especialidades carece de una metodología consistente, presenta sus recomendaciones a modo “de consenso” y se reporta como el resultado de adaptación de otras guías en una iniciativa liderada por la

Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas. Cubre manejo del brote y recaídas, Inmunomoduladores de primera y segunda línea, entre otros temas vinculados al padecimiento.

En el contexto Iberoamericano destaca la “Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple” producida en Cataluña, España, en el 2012 (AIAQS, 2012), por su consistencia metodológica y claridad en el manejo de la evidencia, aunque está en su límite de validez temporal (5 años). Este instrumento, por su importancia, ha sido evaluado por el equipo de trabajo de esta ET utilizando el instrumento AGREE (COLABORACION AGREE, 2009) obteniendo un 97%. Por esta razón ha sido uno de los instrumentos centrales de consulta y orientación en su categoría.

Se obtuvo acceso a otras GPC de EM de la región como por ejemplo la elaborada por la Secretaría de Salud de México (Secretaria de Salud de México, 2010) y la del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL, 2014). La primera recurre a un formato excesivamente sintetizado aplicando el Sistema de la *US Agency for Health Care Policy Research*, por lo que aporta muy poco a modo de fuente primaria de información, además de estar muy desactualizada. En el caso de la GPC de Chile, se trata de un esfuerzo más consistente ya que cumple con todos los componentes metodológicos que debe tener una GPC, sin embargo no llega a tener la fortaleza de la GPC Catalana citada anteriormente ya que se observan errores de interpretación del sistema GRADE de calificación de la medición del efecto. Por esta razón, ambas guías han sido consideradas tan solo de manera secundaria en su categoría. Sin embargo, en la GPC chilena, destaca la Sección de Datos Nacionales en la que se reporta que Chile no cuenta con información epidemiológica con representatividad nacional, aporta el dato de una prevalencia de EM de 13,4/100.000 (IC95% 10,5-16,3) con una mediana de 27 años en el diagnóstico con un rango entre los 11 y los 52 años y una prevalencia de mujeres del 67%.

No se obtuvo información acerca de GPC y protocolos del resto de países incluidos en la región de análisis de esta ET.

3.5.2 -Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada

Basado en la jerarquía aceptada por consenso internacionalmente en la clasificación de estudios sobre la confiabilidad de la calidad de la evidencia (Haynes, 2001), para efectos de esta evaluación de tecnología corta, se tomó la decisión de iniciar la búsqueda de la evidencia para efectividad y seguridad empezando por revisiones sistemáticas que, por definición, representan la síntesis de la evidencia del tema estudiado. Dentro de esta pirámide también encontramos que sobre las revisiones sistemáticas está ubicado el metanálisis de comparaciones múltiples, combinando evidencia directa e indirecta y metanálisis en red.

En todo caso, en la búsqueda también se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados.

Para la evaluación, en el caso del metanálisis simple de comparación “cabeza-cabeza”, se usó la herramienta AMSTAR (Shea, 2007). Para los MAR se usó el instrumento ISPOR (Jansen, 2014b). La calidad de la evidencia se evaluó usando GRADE (GRADE, 2016) en la plataforma GRADE PRO (GRADEpro, 2015) y EtS DECIDE (DECIDE, 2011-2015).

La síntesis de la evidencia de las revisiones sistemáticas se presenta en Tablas GRADE (GRADE, 2016) (GRADEpro, 2015) y EtS DECIDE (DECIDE, 2011-2015).

Los criterios de inclusión para las revisiones sistemáticas y el MAR fueron comparaciones cabeza a cabeza de NTZ *versus* los comparadores Alemtuzumab, Fingolimod e Interferones y, en su ausencia *versus* placebo. Y para el MAR comparaciones directas, indirectas y metanálisis en red que incluyen NTZ, Alemtuzumab, Fingolimod e Interferones y, en su ausencia *versus* placebo. Las revisiones sistemáticas deberían al menos no tener más de cinco años de publicación, sin embargo, en el caso de la revisión de Pucci, 2011, se incluyó por ser específicamente sobre NTZ comparado con placebo, e incluyó todos los estudios pivotales. Se consideró que su análisis aportaría información relevante para este trabajo.

De las revisiones sistemáticas seleccionadas se extrajeron las comparaciones relevantes para este informe en términos de efectividad. De la revisión de Pucci se extrajeron las mediciones de efecto de la comparación de NTZ más interferón comparado con interferón y con placebo. En este caso, la medida de efecto utilizada por los autores fue riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95% (IC).

En el caso del MAR de Tramacere 2014, se extrajeron datos de la evidencia directa de interferón *versus* placebo, NTZ *versus* placebo, Fingolimod *versus* placebo y, como comparación indirecta total, Alemtuzumab *versus* placebo. En metanálisis en red se analizaron NTZ *versus* interferones beta, NTZ *versus* Fingolimod y NTZ *versus* Alemtuzumab. También en este caso, la medida de efecto utilizada por los autores fue riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95% (IC).

Las revisiones sistemáticas, tanto la de Pucci 2011 como la de Tramacere 2014, reportan no haber encontrado datos importantes en relación a la seguridad o efectos adversos. Para estos efectos, se hicieron consultas en la FDA y en EMA, encontrándose una revisión narrativa de Clérico et al 2017, de la cual se extrajeron los datos más relevantes presentados en la Tabla No. 18 de este estudio, titulada: “Distribución relativa de la frecuencia de efectos adversos del NTZ según el estudio”, que se puede encontrar en la Sección 3.8.4 Hallazgos sobre seguridad. El estimador que se utilizó en el análisis sobre seguridad fue frecuencia relativa de la presencia de efectos adversos en un seguimiento de largo plazo.

3.5.3 Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica.

- **Descripción de la enfermedad y su diagnóstico**

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria, de etiología desconocida que afecta el sistema nervioso central. Se manifiesta típicamente entre los 20 y los 40 años. Es la causa más frecuente de alteraciones neurológicas y discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. La mortalidad asociada a dicha enfermedad es baja. (Grytten, 2006) Se caracteriza por una destrucción de la sustancia blanca periaxonal, en la que lo más característico es la pérdida de mielina. Clínicamente se distingue por ataques de disfunción del sistema nervioso central (SNC) en estadios tempranos, y por deterioro neurológico progresivo en estadios tardíos. (Nielsen, 2017)

La definición de EMRR difiere ligeramente de un país a otro, pero se puede decir que incluye:

- i) la falta de respuesta a un ciclo completo y adecuado de algún interferón beta (IFN β - de diferentes tipos) o GA (GLATIRAMER), con al menos una recaída significativa en el año anterior de la terapia y al menos 9 lesiones hiperintensas T2 en la IRM craneal o por lo menos una lesión que aumenta el gadolinio;
- ii) pacientes previamente no tratados con EMRR severa de rápida evolución definida por dos o más recaídas incapacitantes en 1 año y 1 o más lesiones que mejoran el gadolinio en la RM del cerebro o un aumento significativo en la carga de lesión T2 en comparación con una MRI anterior (EMA 2009, AIFA 2006, NICE 2007):citado por PUCCI (2011).

Esta definición ofrecida por Pucci coincide en su primer componente con la propuesta de Costa Rica de buscar alternativas válidas de otros modificadores de la enfermedad distintos a los interferones beta, por la falta de respuesta clínica de algunos pacientes.

Debido a la carencia de pruebas patognomónicas, el diagnóstico de la EM depende de la pericia clínica del neurólogo y del uso adecuado de la RM, dirigidos principalmente con los criterios de McDonald (McDonald, 2001), especialmente para las etapas tempranas del padecimiento en pacientes con un primer brote. Los criterios empleados procuran la demostración de lesiones en el SNC diseminadas en espacio y tiempo e involucra necesariamente un diagnóstico diferencial para descartar otras

enfermedades neurológicas capaces de producir manifestaciones multifocales y recurrentes. (Miller, 2008)

Los criterios citados de McDonald que tiene una alta sensibilidad y especificidad han sufrido revisiones y adaptaciones tanto en el 2005 como en el 2010 para simplificar su aplicación en la práctica diaria sin menoscabar sus críticos alcances. (Polman, 2005) (Polman, 2010)

La RM es en la actualidad la técnica de apoyo para el diagnóstico y seguimiento de la EM, permite detectar la presencia y diseminación de las lesiones desmielinizantes en espacio y tiempo (Charil, 2006) y su acceso es, lamentablemente, algo limitado en la región que concierne a esta ET. Es de utilidad el uso de medios de contraste que contienen gadolinio (quelatos de gadolinio) que han demostrado ser seguros y bien tolerados en altas dosis y frecuencia. Algunos de los efectos secundarios que se pueden presentar en el uso de estos medios de contraste son principalmente cefaleas, náuseas, picazón y urticaria (0,07 al 2,4%). Aquellas reacciones severas de las que se dispone registro son anafilácticas, pero se presentan en muy raras ocasiones, menos del 0,01% de los casos. (Wolansky, 2005) (Morgan, 2011)

Tabla 8: Tipos de esclerosis múltiple

Tabla 2.3.1: TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	
Síndrome radiológicamente aislado (RS - Radiologically isolated syndrome)	Hallazgos incidentales en resonancia magnética (RM) consistentes con EM en paciente clínicamente asintomáticos. Pronóstico a largo plazo poco claro; Los pacientes pueden desarrollar síntomas y signos clínicos y ser diagnosticados con EM definitiva.
<small>Referencia: Ann Neurol 2011 Feb;69(2):292 fulltext; editorial can be found in Ann Neurol 2011 Feb;69(2):234; commentary can be found in Ann Neurol 2011 Jul;70(1):182; Ann Neurol 2011 Sep;70(3):520</small>	
Síndrome clínicamente aislado (CIS - clinically isolated syndrome)	Episodio de desmielinización aguda que afecta ≥ 1 sitio en el sistema nervioso central. El 80% de los pacientes que en última instancia son diagnosticados con esclerosis múltiple presentan CIS inicialmente. 50%-80% de los pacientes con CIS tienen lesiones (en resonancia magnética) que muestran actividad previa de la enfermedad. Algunos pacientes con CIS pueden ahora ser diagnosticados con EM al momento de la primera presentación con lesiones apropiadas en la resonancia magnética.
<small>Referencia: (Ann Neurol 2011 Feb;69(2):292 fulltext)</small>	
Esclerosis múltiple remitente recurrente	Alrededor del 85% de los pacientes con EM son inicialmente diagnosticados con EM recurrente-remitente. Ataques autolimitados de disfunción neurológica con recuperación completa o parcial. Comienzo agudo de ataques, con evolución de días a semanas. El paciente está neurológicamente y sintomáticamente estable entre los ataques. Las recaídas se vuelven poco frecuentes o se detienen después de mediana de 10-15 años en el 50%-60% de los pacientes.
<small>Comentario de Editor de Dynamed: La remisión puede ser un término engañoso ya que los pacientes pueden seguir teniendo progresión patológica subclínica reflejada en la actividad de resonancia magnética en curso, mientras que en la remisión clínica, y esto puede tener efecto en el resultado a largo plazo.</small>	
Esclerosis múltiple progresiva secundaria	Comienza como EM recidivante-remitente. Los pacientes desarrollan un curso progresivo más tarde en la enfermedad con o sin recaídas continuas. La tasa de ataque agudo suele reducirse con el tiempo y el curso de la enfermedad se convierte en un deterioro constante de la función. 65% de los pacientes con recaída-remisión entran fase progresiva secundaria.
Esclerosis múltiple progresiva primaria	Disminución constante de la función neurológica desde el inicio de la enfermedad, sin ataques agudos. El 12,4% de los pacientes tenían EM primaria progresiva en el estudio poblacional de 2.837 pacientes con EM definitiva en British Columbia, Canadá. Comienzo típico en pacientes de 50-60 años (más tarde que en la esclerosis múltiple recurrente-remitente).
<small>Referencia: (Lancet Neurol 2007 Oct;6(10):903; correction can be found in Lancet Neurol 2009 Aug;8(8):699) (Neurology 2005 Dec 27;65(12):1919)</small>	
Modificadores de fenotipo definidos en 2013 que pueden clasificar aún más la EM remitente recurrente y progresiva (elimina la necesidad de un subtipo progresivo de recaída)	Evaluar la actividad, que debe evaluarse al menos una vez al año: <ul style="list-style-type: none"> - Recidiva clínica activa y /o actividad de resonancia magnética (lesiones que aumentan contraste, lesiones T2 nuevas o que aumentan inequívocamente). - No activo - el paciente tiene un curso recurrente, pero no hay recaídas, actividad potenciadora del gadolinio, o lesiones T2 nuevas o que aumentan inequívocamente durante el período de evaluación. - Indeterminado - Pacientes no evaluados en un plazo determinado. Evaluar la progresión independiente de las recaídas, que deben ser evaluadas anualmente por antecedentes o medidas objetivas: <ul style="list-style-type: none"> - Activo y con progresión. - Activo pero sin progresión. - No activa con la progresión. - No activa y sin progresión (enfermedad estable).
<small>Referencia: Neurology 2014 Jul 15;83(3):278 fulltext</small>	
Esclerosis múltiple maligna	A menudo se utiliza para describir la EM con necesidad de asistencia con la deambulación dentro de los 5 años de la aparición de los síntomas.
<small>Referencia: (Neurology 2011 Jun 7;76(23):1996)</small>	
Esclerosis múltiple fulminante	Curso severo rápidamente progresivo con incapacidad significativa o muerte en relativamente poco tiempo después del inicio de la enfermedad.
<small>Referencia: (NeuroSci 2011 Oct;32(5):953)</small>	

- **Incidencia y mortalidad de la esclerosis múltiple**

De acuerdo a una Revisión Sistemática (RS) publicada en 2008, donde se realizó un análisis de las tendencias de incidencia en EM e incluyó datos de 1966 al 2007, reporta que la incidencia mundial de la EM es de 3,6 por 100.000 personas-año en mujeres y 2 por 100.000 personas-año en los hombres. La relación de incidencia mujer:hombre ha aumentado desde 1955, se ha observado mayor incidencia en las latitudes más altas en comparación con el Ecuador, pero la diferencia ha disminuido desde 1980, con el aumento de la incidencia en las latitudes bajas (Alonso, 2008).

Otra RS donde se exploró la epidemiología de la EM en América Latina y el Caribe (ALC) publicada en 2012 (Cristiano, 2012), indica que la incidencia se reporta solo en 3 estudios con un rango entre 0,15 a 1,9 por 100.000 personas-año, para los países de Islas Vírgenes Francesas, Panamá y Argentina. Se describe la prevalencia en la región en 10 estudios, que incluyeron los siguientes países: Islas Vírgenes Francesas, Panamá, Colombia, Ecuador, Perú, Brasil y Argentina; en donde se reporta que la prevalencia varía de 0,75 a 21,5 casos por cada 100.000 habitantes. La prevalencia fue menor en Ecuador, Colombia y Panamá (rango entre 0,75 a 6,5 casos por cada 100.000 habitantes), mientras que Brasil y Argentina informaron entre 12 a 21,5 casos por cada 100.000 habitantes. Quince estudios describieron subtipos de EM en ALC, siendo el subtipo más frecuente la forma remitente – recurrente (entre 48% al 91 %).

Hemos encontrado contradicciones en las posibles explicaciones de las razones del porque se dan estos rangos de prevalencia tan diferentes a nivel mundial, algunas hipótesis apuntan que aumenta a mayor latitud y desarrollo económico, pero otros estudios han encontrado lugares muy cercanos con diferentes prevalencias (Malta 4/100000 y Sicilia 53/100000) a lugares muy distantes con prevalencia similar (Newfoundland, Canadá 55,2 /100.000 y Enna (Sicilia) 53/100.000) (Hernández, 1998). Cristiano et al (2012) señalan que la distribución de la genética de poblaciones en ALC podría ser responsable de las diferencias entre las prevalencias observada. Por ejemplo, en Argentina la población es predominantemente de raza caucásica, mientras que en Colombia y Ecuador es predominantemente mestiza; lo que podría explicar en parte el mayor riesgo de EM en la parte sur del continente en comparación a la región central. Además, sobre la base de la correlación positiva descrita entre aumentar la latitud y el aumento de la prevalencia de EM, señalan que es posible plantear la hipótesis de un gradiente norte - sur en el hemisferio sur. Pero los estudios epidemiológicos en diferentes regiones de Chile (latitud 56 °S a 17 °S) y la Patagonia Argentina (latitud 55 °S a 36 °S) no pudieron demostrar tal gradiente, lo que sugiere que otros factores humanos, tales como la etnia podrían jugar un papel importante en determinar la distribución geográfica de la EM, independientemente del impacto de la latitud.

En cuanto a la mortalidad la RS de Cristiano et al (2012) indica que no hay datos confiables reportados. Para Costa Rica se reporta en el 2013 una mortalidad en ambos sexos de 0,18 por cada 100 000 habitantes, para mujeres de 0,27 por cada 100 000 habitantes (IC: 0,15 a 0,42) y para hombres de 0,092 por cada 100 000 habitantes (IC: 0,057 a 0,22). En cuanto a los años de vida perdidos por discapacidad (AVD) en ambos sexos de 2,57 por cada 100 000 habitantes (IC: 1,8 a 3,41), para mujeres de 3,81 por cada 100 000 habitantes (IC: 2,66 a 5,11) y para hombres de 1,37 por cada 100 000 habitantes (IC: 0,97 a 1,79). Para años de vida saludables perdidos (AVISA) en ambos sexos fue de 8,47 por cada 100 000 habitantes (IC: 6,56 a 11,81), para mujeres de 12,7 por cada 100 000 habitantes (IC: 8,67 a 17,28) y para hombres de 4,38 por cada 100 000 habitantes (IC: 3,09 a 8,64) (IHME, 2016).

En República Dominicana no hay estudios o reportes oficiales en el país que indiquen la cantidad de pacientes que padece esta enfermedad. El Hospital Plaza de La Salud, un hospital de 3er nivel altamente especializado dio a conocer un total de 1,400 casos de EM en el 2008. El programa de alto costo del Ministerio de Salud Pública reporta a mayo 2016 un total de 146 pacientes con EM que reciben tratamiento (Valdez; Dra. Claudia comunicación personal, consultora líder del proyecto para República Dominicana). Se reporta para el 2013 una mortalidad en ambos sexos de 0,12 muertes por cada 100 000 habitantes (IC: 0,068 a 0,16) para mujeres de 0,16 por cada 100 000 habitantes (IC: 0,08 a 0,24) y para

hombres de 0,076 por cada 100 000 habitantes (IC: 0,032 a 0,12). En cuanto a AVD en ambos sexos fue de 4,13 por cada 100 000 habitantes (IC 2.91 a 5.3) para mujeres de 5,64 por cada 100 000 habitantes (IC: 3,82 a 7,75) y para hombres de 2,62 por cada 100 000 habitantes (IC: 1,86 a 3,45). Para AVISA en ambos sexos fue de 7.32 por cada 100 000 habitantes (IC: 5.47 a 9.03), para mujeres de 9,8 por cada 100 000 habitantes (IC: 7,06 a 12,66) y para hombres de 4,84 por cada 100 000 habitantes (IC: 3,33 a 6,25) (IHME, 2016).

- **Tratamiento para la esclerosis múltiple**

El arsenal farmacológico establecido para la EM se fundamenta en las denominadas “terapias modificadoras del curso de la enfermedad”. Estos medicamentos están dirigidos a acortar la duración de las exacerbaciones, disminuir la frecuencia de los brotes y proporcionar alivio sintomático. La EM se considera una enfermedad crónica.

La GPC “Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple”, realizada en España por el Departamento de Salud de Cataluña en el 2012, recomienda los siguientes tratamientos para el manejo de la EMRR (Arévalo, 2012):

- Interferón beta
- Fingolimod
- Azatioprina

En la GPC “Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis”, publicada por la NICE el 28 de mayo de 2014 (NICEa, 2014), recomienda el Alemtuzumab como una opción, para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente activo. El Alemtuzumab está indicado para esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (Vidal, 2016).

La GPCBE “Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis”, publicada por la NICE el 27 de agosto de 2014 (NICEb, 2014), recomienda el Dimetilfumarato como una opción para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente activo (normalmente definido como 2 recaídas clínicamente significativas en los 2 años anteriores), sólo si no tienen gran actividad o una evolución rápida severa de la esclerosis múltiple remitente-recurrente y el fabricante proporciona el Dimetilfumarato con el descuento acordado en el esquema de acceso de los pacientes. Dependiendo de la frecuencia de deposiciones y reacciones adversas gastrointestinales permite ser administrado temporalmente (hasta un mes).

La Ciclosporina A ha demostrado tener un efecto moderado en la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple moderadamente severa y progresiva. No obstante, se recomienda la supervisión de la terapia para controlar sus efectos adversos, en especial el desarrollo de nefrotoxicidad (Scheinberg, 1990).

El NTZ, Alemtuzumab y el Fingolimod, son medicamentos de segunda línea, utilizados para tratar la esclerosis múltiple remitente recurrente. (Arévalo, M. 2012)

3.6 LA TECNOLOGIA Y SUS CARACTERISTICAS

3.6.1 Fuentes de información utilizadas

Para las GPC y protocolos de tratamiento se consultaron los siguientes repositorios y metabuscadores:

- ✓ National Guideline Clearinghouse, <http://www.guideline.gov/>
- ✓ Guíasalud, <http://www.guiasalud.es/home.asp>
- ✓ Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- ✓ GPC del NICE, <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed>
- ✓ Guías de Asociación Médica Canadiense, <https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>
- ✓ The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- ✓ Guías de Fisterra, <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/>
- ✓ Tripdatabase, <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- ✓ Epistemonikos, <http://www.epistemonikos.org/es/>

Aunque es preciso aclarar que en América Latina no existen repositorios de Guías de Práctica Clínica y según el entender de los autores de este informe la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) hechas en América Latina se hacen y publican por agencias gubernamentales y asociaciones profesionales por lo que no son indexadas en bases de datos como MEDLINE, EMBASE, SCOPUS O LILACS o incluso en un repositorio de GPC tan grande como National Guideline Clearinghouse de Estados Unidos, salvo algunas excepciones.

El objetivo principal de la búsqueda de guías en los países fue examinar el uso de la tecnología NTZ y los comparadores elegidos para este estudio, Fingolimod y Alemtuzumab, así como otros tratamientos de segunda línea para la EMRR. Por esta razón no se evaluó la calidad de todas las guías de manera exhaustiva.

En América Latina, algunos países tienen un programa oficial de desarrollo y almacenamiento de Guías de práctica clínica tales como México en el CENETEC:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/dir_gpc.html

En Argentina hay un repositorio llamado Colección de Guías de Práctica Clínica en:

http://www.osecac.org.ar/osecac.asp?topfoto=top_servicios&item=servicios&contenido=repositorio
además de otros repositorios gubernamentales y de asociaciones profesionales.

Colombia tiene un programa sistemático de desarrollo de guías de práctica clínica conducido por el Ministerio de Salud y Protección Social:

<http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx>

En el caso de Costa Rica, el Ministerio de Salud ha publicado documentos que denomina “Decretos Presidenciales”, que tiene un formato similar a una GPC y que son de acatamiento obligatorio para entes de salud públicos y privados. (Ministerio de Salud. Costa Rica 2014). También se producen guías de práctica clínica en la CCSS y en asociaciones profesionales que se publican en forma independiente, según la temática por distintas unidades. Este es el caso de las “Guías Nacionales para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple”, publicada en la Revista Neuroeje en el mes de diciembre del 2015 en su Edición No. 28 (ACCN, 2015). Dicha publicación reporta control y tratamiento de 400 pacientes y una prevalencia nacional de 8/100.000, de acuerdo a los registros hospitalarios de la CCSS. Lamentablemente este esfuerzo realizado por un grupo considerable de profesionales de diversas

especialidades carece de una metodología consistente, presenta sus recomendaciones a modo “de consenso” y se reporta como el resultado de adaptación de otras guías en una iniciativa liderada por la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas. Cubre manejo del brote y recaídas, Inmunomoduladores de primera y segunda línea, entre otros temas vinculados al padecimiento.

En el contexto Iberoamericano destaca la “Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple” producida en Cataluña, España, en el 2012 (AIAQS, 2012), por su consistencia metodológica y claridad en el manejo de la evidencia, aunque está en su límite de validez temporal (5 años). Este instrumento, por su importancia, ha sido evaluado por el equipo de trabajo de esta ET utilizando el instrumento AGREE (COLABORACION AGREE, 2009) obteniendo un 97%. Por esta razón ha sido uno de los instrumentos centrales de consulta y orientación en su categoría.

Se obtuvo acceso a otras GPC de EM de la región como por ejemplo la elaborada por la Secretaría de Salud de México (Secretaria de Salud de México, 2010) y la del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL, 2014). La primera recurre a un formato excesivamente sintetizado aplicando el Sistema de la US Agency for Health Care Policy Research, por lo que aporta muy poco a modo de fuente primaria de información, además de estar muy desactualizada. En el caso de la GPC de Chile, se trata de un esfuerzo más consistente ya que cumple con todos los componentes metodológicos que debe tener una GPC, sin embargo, no llega a tener la fortaleza de la GPC catalana citada anteriormente ya que se observan errores de interpretación del sistema GRADE de calificación de la medición del efecto. Por esta razón, ambas guías han sido consideradas tan solo de manera secundaria en su categoría. Sin embargo, en la GPC chilena, destaca la Sección de Datos Nacionales en la que se reporta que Chile no cuenta con información epidemiológica con representatividad nacional, aporta el dato de una prevalencia de EM de 13,4/100.000 (IC95% 10,5-16,3) con una mediana de 27 años en el diagnóstico con un rango entre los 11 y los 52 años y una prevalencia de mujeres del 67%.

No se obtuvo información acerca de GPC y protocolos del resto de países incluidos en la región de análisis de esta ET.

3.6.2. Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada

Basado en la jerarquía aceptada por consenso internacionalmente en la clasificación de estudios sobre la confiabilidad de la calidad de la evidencia (Haynes, 2001), para efectos de esta evaluación de tecnología corta, se tomó la decisión de iniciar la búsqueda de la evidencia para efectividad y seguridad empezando por revisiones sistemáticas que, por definición, representan la síntesis de la evidencia del tema estudiado. Dentro de esta pirámide también encontramos que sobre las revisiones sistemáticas está ubicado el metanálisis de comparaciones múltiples, combinando evidencia directa e indirecta y metanálisis en red.

En todo caso, en la búsqueda también se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados.

Para la evaluación, en el caso del metanálisis simple de comparación “cabeza-cabeza”, se usó la herramienta AMSTAR (Shea, 2007). Para los MAR se usó el instrumento ISPOR (Jansen, 2014b). La calidad de la evidencia se evaluó usando GRADE (GRADE, 2016) en la plataforma GRADE PRO (GRADEpro, 2015) y EtS DECIDE (DECIDE, 2011-2015).

La síntesis de la evidencia de las revisiones sistemáticas se presenta en Tablas GRADE (GRADE, 2016) (GRADEpro, 2015) y EtS DECIDE (DECIDE, 2011-2015).

3.6.3 Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica (anexo 3)

Tecnología en estudio

Natalizumab es el primer anticuerpo monoclonal al igual que es el primer inhibidor de la de adhesión de leucocitos disponible en el mercado para el tratamiento de Esclerosis Múltiple; es utilizado como monoterapia de segunda línea en pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple Refractaria Recurrente (EMRR) que tienen enfermedad altamente activa a pesar de tratamiento con interferones (Hutchinson, 2007) (Horga, 2011). El uso de NTZ en estos pacientes ha demostrado reducir recurrencias de recaídas o exacerbaciones clínicas y reducir la progresión de discapacidad física en la enfermedad, además en un estudio aleatorizado se observó que la discontinuación de NTZ comparado con Placebo en pacientes con EMRR aumenta la tasa de recurrencias de la enfermedad (Fox, RJ. Neurology 2015).

En la sección de códigos del Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos el NTZ está clasificado como un inmunosupresor selectivo con el código ATC L04AA23 (WHOCC, 2017).

El peso molecular de NTZ es de 149 kilodaltons.

El NTZ conocido comercialmente como TYSABRI® se suministra como un concentrado estéril ligeramente opalescente, incoloro y claro para infusión intravenosa.

El Natalizumab (Tysabri) está disponible en presentación única de 300mg/15ml vial para diluir en solución de cloruro de sodio al 0.9% para infusión intravenosa. Se recomienda una dosis de 300mg una vez cada 4 semanas en infusión intravenosa por un aproximado de 1 hora. Eficacia del tratamiento a largo plazo (más de 2 años) no ha sido establecida por lo que no se recomienda su uso por un periodo mayor a este ya que incrementa el riesgo de aparición de Leucoencefalopatía Multifocal progresiva (LMP) (DynaMed, 2017). Tysabri está aprobado desde el 2004 en Estados Unidos para el tratamiento de Enfermedad de Chron y Esclerosis múltiple (FDA 2015).

Cada dosis de 15 ml según la Convención de la Farmacopea de Estados Unidos (USP), contiene 300 mg de NTZ; 123 mg de cloruro de sodio; 17,0 mg de fosfato de sodio monobásico, monohidrato; 7,24 mg de fosfato de sodio dibásico, heptahidrato; 3,0 mg de polisorbato 80; en agua para inyección, USP a pH 6,1 (NICE, 2007).

Ante la administración del NTZ, los pacientes reportan que sufren efectos severos debido a su toxicidad en los días siguientes a su administración, sin embargo, debido a que se trata de pacientes que han probado varios tratamientos sin éxito y que la EM ya ha producido discapacidad en su organismo, en grupos focales donde se ha discutido el tema, los pacientes aducen que prefieren seguir con el NTZ para evitar el progreso de la enfermedad y las recaídas, siendo preferible su administración cerca del final de la semana para así poder convalecer de los efectos fines de semana con apoyo de su entorno familiar y producir un menor impacto sobre su rutina de trabajo. (AIAQS, 2012)

Fase de desarrollo de Natalizumab

Se encuentra en la fase 4 de investigación (vigilancia post comercialización).

Fabricación

NTZ (nombre comercial Tysabri®, Biogen Idec, Cambridge, Massachusetts y Elan Pharmaceuticals, Dublín, Irlanda) fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de la EM. NTZ recibió aprobación de la FDA en 2004 para el tratamiento de la EM-RR en base al ensayo clínico de fase 3 “The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management” (AFFIRM), (European,2015; Polman, 2006).

Presentación

La presentación es 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Administrar por perfusión vía intravenosa en 60 minutos. Vigilancia clínica durante 1 hora después de finalizar la perfusión (NICE, 2007).

Código ATC

El código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos, instituido por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S).

Para NTZ, el Código ATC es: L04AA23 (Vidal, 2016).

Producción y comercialización de Natalizumab en la región

Bajo la denominación común internacional de la tecnología Natalizumab, se identificaron las siguientes marcas comerciales disponibles en los registros sanitarios de cada uno de los siguientes países:

Chile

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricado por: Vetter Pharma GmbH & Co. KG, Alemania.

Costa Rica

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricado por: Vetter Pharma GmbH & Co. KG, Alemania.

Colombia

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricante y titular del registro: Elan Pharma International Limited.

Ecuador

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricado por: Biogen IDEC Limited.

El Salvador

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricado por: Vetter Pharma GmbH & Co. KG, Alemania.

México

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricado por: Elan Pharma International Irlanda. Específicos Stendhal, S.A. DE C.V.

Perú

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricado por: Vetter Pharma GmbH & Co. KG, Alemania. Distribuido por: Stendhal Perú S.A.

República Dominicana

Nombre comercial: Tysabri®. Fabricado por: Biogen Manufacturing APS Dinamarca.

Registros sanitarios de Natalizumab en los países de la región

Para los países del proyecto el registro sanitario e indicaciones aprobados para el medicamento son:

Chile

Nombre comercial: Tysabri 300mg/15mg. Registro sanitario: B-2178/16 (vigente desde mayo del 2016 hasta mayo del 2021). Principio activo: Natalizumab. Concentración: 300mg. Forma farmacéutica: solución inyectable para infusión. Presentación: Vial de Borosilicato transparente tipo I con tapón de goma de Bromobutilo siliconizado de 20 mm precintado con cápsula de aluminio y plástico de tipo flip-off. Fabricado por: Biogen (Dinamarca) Manufacturing. Distribuido por: Inversiones Peri Logistic Limitada, Chile. Condición de venta: Receta médica.

Según su ficha de registro en el Instituto de Salud Pública de Chile, este medicamento está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa para los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta. Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realzada con gadolinio. Los pacientes “no respondedores” pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior, o bien Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente”.

Costa Rica

El Ministerio de Salud de la República de Costa Rica aprobó la importación y uso clínico de NTZ bajo el nombre comercial: Tysabri 300mg/15mg. (Tysabri®) concentrado para solución de infusión, Registro Sanitario 4132-ALO-7143, última fecha de actualización 18-de noviembre de 2015 y vigente hasta noviembre del 2020. Laboratorio titular: Biogen IDEC Denmark. Fuente (Junta administrativa del registro nacional de Costa Rica) no ofrece ninguna otra información, pero por ser fabricado por Biogen Dinamarca se asume lo siguiente: Forma farmacéutica: solución inyectable para infusión. Presentación: Vial de Borosilicato transparente tipo I con tapón de goma de Bromobutilo siliconizado de 20 mm precintado con cápsula de aluminio y plástico de tipo flip-off.

Costa Rica cuenta con una “Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple” publicada en el 2015 (Valverde, 2015), realizada por la Asociación Costarricense de Neurología, pero debido a su deficiente calidad metodológica, se ha excluido su uso para esta evaluación.

En Costa Rica se ha utilizado en los servicios públicos de atención por medio de recursos de amparo presentados y ganados por los pacientes y el médico tratante ante la Sala Constitucional en contra de la CCSS. Esto ha forzado a la CCSS a proveer este medicamento no incluido en la lista oficial de la CCSS como una segunda línea de tratamiento, en los pacientes con EM Brote Remisión que han tenido deterioro clínico y aumento de la carga lesional o lesiones activas en la resonancia magnética, a pesar del uso de los Interferones. (Vargas A., jefe del área de medicamentos y terapéutica clínica-enlace de farmacovigilancia, Dirección de Fármaco Epidemiología, CCSS, comunicación personal setiembre 2016).

Según fuentes del Comité Central de Farmacoterapia de la CCSS, a julio del 2016 se registraron un total de 16 pacientes tratados con NTZ y 22 tratados con Fingolimod. Ninguno hasta la fecha ha sido tratado con Alemtuzumab. El uso de NTZ se reporta desde el año 2013 mediante presentación de recurso de amparo a la Sala Constitucional, debido a que NTZ no está incluido en la LOM de la CCSS. (Pastor, 2017) Sobre el uso de NTZ a nivel privado no se cuenta con datos.

Colombia

Nombre comercial: Tysabri 300mg/15mg. Registro sanitario: INVIMA 2010M-0010796 con vigencia hasta Mayo 2020. Principio activo: Natalizumab. Concentración: 300mg. Forma farmacéutica: vial con 15 ml de concentrado para infusión. Fabricante y titular del registro: Elan Pharma International Limited.

Cubierto por el Ministerio de Salud y Protección social para uso en prevención de la progresión de la discapacidad en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia- Diciembre 2015).

Ecuador

Nombre comercial: Tysabri 300mg/15ml. Componente activo: Natalizumab 20mg por cada ml de solución. Concentración: 300mg. Registro sanitario: 23-MBE-0615 (Vigente hasta Septiembre 2020). Titular del registro: Biogen IDEC Limited. Presentación: caja de 1 vial de 15mL + inserto. Forma farmacéutica: Solución incolora, límpida o ligeramente opalescente. Clasificación de venta: Bajo receta médica. Condiciones de almacenamiento: Consérvese en nevera 2 grados C a 8 grados C. No congelar.

El Salvador

Nombre comercial: Tysabri 300mg/15ml concentrado para solución para infusión. Estado: Activo. Vigencia hasta: 2018/10/03. Número de Registro Sanitario: BT002303102013. Categoría: Reconocimiento Ext. Biotecnológico. Titular: BIOGEN IDEC LTD. Fabricante 1: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. Tipo: Principal. Principio Activo: NATALIZUMAB. Unidad de medida: mg. Concentración: 300. Indicaciones terapéuticas: monoterapia para el tratamiento de esclerosis múltiple con recaídas y remisiones altamente efectiva en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón b y pacientes con esclerosis múltiple recidivante grave de rápida evolución. Vida útil: 48 meses. Vía de administración: intravenosa. Presentación: vial X 15 ml (presentación comercial).

México

Nombre comercial: Tysabri 300mg/15mg con registro sanitario del 2011 con número de trámite: 113300EL870002. Principio activo: Natalizumab. Concentración: 300mg. Específicos Stendhal, S.A. DE C.V. Fuente (Lista de Obtención del reconocimiento de producto huérfano, aprobado 2011 de la COFEPRIS de la Secretaría de Salud de México) no ofrece información adicional sobre el registro. Indicaciones (Guía de práctica clínica Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple del consejo de Salubridad Nacional de México -SSA-417-10-2010): En pacientes patrón clínico Brote-remisión con enfermedad de curso rápidamente deteriorante. En los casos de falla a tratamiento y/o enfermedad rápidamente progresiva con un componente inflamatorio importante se debe utilizar Natalizumab como terapia inicial".

Perú

Nombre comercial: Tysabri 300mg/15mg. Registro sanitario: BE-00775. (Vigente desde 2011 hasta Enero del 2021) Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO. KG, Alemania. Distribuido por: Stendhal Perú S.A. Concentración: 300mg. Forma farmacéutica: Presentación: caja de cartón x 01 vial de vidrio borosilicato tipo I incoloro x 15mL. Condición de venta: Bajo receta médica. Indicación: "Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de Esclerosis Múltiple, con la finalidad de retardar la discapacidad física y reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas. Contraindicado en pacientes con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, pacientes con hipersensibilidad, Inmunosupresión o Infecciones". (Dirección general de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud de Perú).

República Dominicana

Nombre comercial: Tysabri 300mg /15mg. Registro sanitario: Principio activo: Natalizumab. Concentración: 300mg. Forma farmacéutica: solución inyectable para infusión. Presentación: Vial de

Borosilicato transparente tipo I con tapón de goma de Bromobutilo siliconizado de 20 mm precintado con cápsula de aluminio y plástico de tipo flip-off. Fabricado por: Biogen (Dinamarca) Manufacturing. Distribuido por: Condición de venta: Receta médica.

De acuerdo a los protocolos de Atención para Medicina Interna del 2016, El Natalizumab está indicado en “Casos de inicio agresivo y cuando hay ineficacia del tratamiento inicial Ineficacia de tratamiento inicial. En aquellos casos muy agresivos con deterioro cognitivo, en los cuales el tratamiento de primera y segunda línea sea ineficaz se recomienda el Alemtuzumab”.

En este país se cuenta con “Protocolos de Atención para Medicina Interna, Volumen I”, publicada en marzo de 2016 (Vázquez, 2016), donde se incluye para EM tratamientos modificadores de la enfermedad y se indica que el NTZ se debe usar en caso de inicio agresivo, pero no cuentan con una Guía de Práctica Clínica. El NTZ no está incluido en el Sistema de Seguridad Social. El Ministerio de Salud Pública los provee como parte de un programa de salud, denominado Programa de Alto Costo. Dicho programa fue creado en el 2008 con la finalidad de proveer los medicamentos a patologías de alto costo y medicamentos de alto impacto financiero (Valdez, 2016).

Población objetivo de la tecnología

Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa en adultos de 18 años o más, se recomienda Natalizumab en los siguientes casos:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un INF-Beta 1a, definidos como no respondedores a un curso completo y adecuado (normalmente a un año de tratamiento por lo menos) de INF-Beta 1a. Deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia y tener al menos 9 lesiones híper intensas en T2 en la resonancia magnética (RM) o al menos una lesión realzada con gadolinio. Pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior.
- Pacientes con EMRR de evolución rápida definida por dos o más recidivas incapacitantes en un año, y con una o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (Vidal, 2016).

Por su parte la Guía de Práctica Clínica basada en evidencia (GPCBE) “NTZ for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis”, publicada por la NICE en de agosto de 2007 y actualizada parcialmente en marzo del 2014 (NICE, 2007), recomienda al NTZ en:

- Los pacientes con una evolución rápida severa de EM-RR definida por dos o más recaídas discapacitantes en un año y una o más lesiones presentes en la RM cerebral con gadolinio o un aumento significativo de la carga lesional T2 en comparación con una resonancia magnética anterior. Este grupo de pacientes se le conoce como el “grupo RES”.
- Los pacientes con alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con INF-Beta. Este grupo se define como pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de un INF-Beta. Los pacientes deben haber tenido al menos una recaída en el año anterior durante la terapia y tener al menos nueve lesiones en T2 hiperintensas en la RM o al menos una lesión detectada con gadolinio. Este grupo de pacientes se le conoce como el “grupo de tratamiento subóptimo”.

Beneficios y administración de la tecnología

Las hipótesis actuales sostienen que un suceso central en la patogenia de la EM es la activación de linfocitos T autor reactivos en la periferia que, tras proliferar y atravesar la barrera hematoencefálica, desencadenan una cascada de eventos inflamatorios en el Sistema Nervioso Central (SNC) que causan finalmente desmielinización y daño axonal. La migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica requiere la interacción entre moléculas de adhesión expresadas en la superficie celular, como selectinas e integrinas y sus receptores endoteliales.

En particular, la unión de alta afinidad entre la integrina $\alpha_4\beta_1$ y la molécula de adhesión de las células vasculares-1 (VCAM-1) permite a las células depositarse sobre el endotelio vascular y comenzar la migración trans-endotelial.

NTZ es un inhibidor selectivo de moléculas de adhesión que reconoce y se fija específicamente a la subunidad β_4 de la integrina $\alpha_4\beta_1$. Bloquea la unión entre la VCAM-1 endotelial y la integrina $\alpha_4\beta_1$ expresada en la superficie de linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares, impidiendo su adhesión al endotelio, la migración y el reclutamiento celular hacia el parénquima y la subsiguiente actividad inflamatoria en el SNC. (Horga, 2011). Se ha sugerido que NTZ también podría ejercer sus efectos inmunomoduladores al inhibir la interacción entre la integrina $\alpha_4\beta_1$ y moléculas de la matriz extracelular como la fibronectina o la osteopontina, o al reducir el número de células dendríticas y la expresión de CMH clase II en los espacios peri vasculares del SNC (Tobergte, 2013).

Prescripción del medicamento: El tratamiento es indicado por un médico especialista, usualmente un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en centros con acceso a máquinas de resonancia magnética. (ema.europa.eu, 2009)

Interacciones: contraindicado en combinación con INF-Beta o con acetato de glatiramer. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado.

Para reducir el riesgo de LMP y otras infecciones por interacciones se debe evitar el uso de Natalizumab con (DynaMed, 2017):

- Otros agentes inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, mercaptopurina, metotrexato) e inhibidores TNF: Aumento de infecciones.
- Corticosteroides: Aumento de infecciones.
- Interferón Beta: potencial aumento de la concentración de Natalizumab y aumento de la vida media.

Embarazo: No existen datos suficientes. Si una mujer se embaraza mientras está tomando NTZ, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Lactancia: Se excreta en la leche humana. Se desconoce el efecto de NTZ sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento.

Reacciones adversas: cefalea, mareos; vómitos, náuseas; artralgia; infección del tracto urinario, nasofaringitis; escalofríos, fiebre, fatiga; urticaria, hipersensibilidad (Vidal, 2016). El NTZ también se ha asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (NICE, 2007).

El arsenal farmacológico establecido para la EM se fundamenta en las denominadas “terapias modificadoras del curso de la enfermedad”. Estos medicamentos están dirigidos a acortar la duración de las exacerbaciones, disminuir la frecuencia de los brotes y proporcionar alivio sintomático.

El NTZ debido a su prolongado tiempo de vida media ($T_{1/2}$) puede requerir, desde la suspensión del medicamento, entre 2 y 3 meses para su aclaramiento total (Xu, 2015).

Los pacientes en tratamiento con NTZ tienen mayor riesgo de padecer leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El riesgo varía dependiendo de la seropositividad al virus JC, de la historia de tratamiento previo con inmunosupresores y de la prolongación del tratamiento con este fármaco.

Dosis recomendada

NTZ se administra por infusión intravenosa; la dosis recomendada es de 300 mg cada 28 días (NICE, 2007).

Estudios farmacocinéticos de NTZ en EM, han indicado que las dosis entre 0,03 y 3,0 mg/kg de peso son seguras y bien toleradas. Las concentraciones séricas de NTZ son detectables durante 3 a 8 semanas después de una única dosis de 1 o 3 mg IV/kg (Sheremata, 1999).

Sin embargo, existe poca información sobre la farmacología en la barrera hematoencefálica. Además, la información disponible sobre la farmacocinética y la farmacodinamia del metabolismo de NTZ después que los pacientes interrumpen el tratamiento o si se les trata con intervalos de infusión de NTZ de más de 4 semanas es limitada. (Sehr, 2016).

Nuevos estudios se han focalizado en medir NTZ libre, NTZ unido, expresión de la VLA-4 y sus niveles en sangre y líquido cefalorraquídeo. Se reporta que las concentraciones en líquido céfalo raquídeo (LCR) fueron aproximadamente 100 veces más bajas que los de en sangre y que tras el cese de la terapia, la cinética del NTZ tanto libre como unido y los niveles de expresión de la VLA-4 fueron diferentes. También se informó que la administración de NTZ con intervalos prolongados de más de 4 semanas entre infusiones, causaron una reducción gradual de las concentraciones del NTZ tanto del libre como el unido a células. (Sehr, 2016).

Se sugieren futuros estudios que vinculen la inmunología y los resultados clínicos del tratamiento. El NTZ unido a células y la saturación de la VLA-4 podrían ser marcadores indirectos importantes para identificar la dosificación óptima en cada paciente y optimizar un régimen de dosificación individual que permita determinar el mejor momento para iniciar una alternativa de tratamiento después del cese de la terapia con NTZ. (Sehr, 2016)

Resultados de salud que se esperan modificar con el uso de la tecnología

Resultados primarios

Es muy importante conocer la eficacia o la efectividad de los modificadores de la enfermedad EMRR a largo plazo. Dado que es una enfermedad que puede tener una duración de 30 a 40 años (Tramacere, 2015), sin embargo, los estudios carecen de periodos mayores a 24 meses, con excepción reciente de una publicación de Havrdova, 2017, en la que se hace un seguimiento por 5 años para Alemtuzumab. En tanto que el criterio de eficacia en el uso de NTZ a largo plazo es deseable incluirlo dentro de los resultados primarios de esta ET, no se incluyó debido a que se adolece de evidencia para el análisis.

Recaídas (Crítico o fundamental): Una recaída o recidiva se define como “un episodio típico de un acontecimiento desmielinizante inflamatorio agudo observado objetivamente en el SNC, actual o histórico, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección”. (McDonald, 2010)

Suspensión del tratamiento por eventos adversos (Crítico o fundamental): Es cuando se suspende el tratamiento debido a efectos producidos por los medicamentos, tales como cefalea, mareos, vómitos, náuseas, artralgia, infección del tracto urinario, nasofaringitis, escalofríos, fiebre, fatiga, urticaria, hipersensibilidad (Vidal, 2016), leucoencefalopatía multifocal progresiva (NICE, 2007). Un evento adverso (EA): es cualquier signo desfavorable y no intencional (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que pueden o no pueden ser consideradas relacionadas con el tratamiento o procedimiento médico. El Grupo considero como un EA severo aquellos que sean de grado 4 y 5 (Grado 4: consecuencias potencialmente mortales o intervención urgente indicada; Grado 5: muertes relacionadas con e, EA) (INC, 2010); además los eventos adversos dependiendo de su gravedad incluirán costos económicos y en la vida de los pacientes necesarios de evaluar.

Resultados secundarios

Aumento de la discapacidad (Importante): Se refiere a alteraciones sensoriales, alteraciones motoras y cognitivas que produce deterioro en el paciente. Una de las características de la esclerosis múltiple es la asociación con la discapacidad físicas y neurológicas tales como dificultad para la marcha, afectación de la movilidad, resistencia muscular, fatiga, afectación de la coordinación y el equilibrio, afectación de la voz, habla y deglución, afectación esfinteriana y sexual, pérdida de la memoria, pérdida de la agudeza visual y afectación de la vía sensitiva. (CVO, 2015)

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (Crítico o fundamental): es una enfermedad potencialmente mortal y es causada por la reactivación de un virus común del sistema nervioso central en las personas inmunocomprometidas, es decir, en aquellas que tienen una función inmunitaria deficiente. La mayoría de las personas portan el poliomavirus JC (que a menudo se llama virus JC o simplemente VJC), pero este suele ser inocuo excepto para las personas que tienen las defensas bajas. La enfermedad ocurre rara vez en pacientes que han recibido trasplantes de órganos; personas sometidas a terapia crónica con corticosteroides o agentes inmunodepresores; y personas con cáncer, como la enfermedad de Hodgkin, linfoma y sarcoidosis. La LMP es más frecuente en personas afectadas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pero también puede presentarse como consecuencia de recibir tratamiento de NTZ para EMRR.

En la actualidad, el mejor tratamiento disponible es la inversión del estado de inmunodeficiencia. Esto en ocasiones se puede lograr mediante la alteración de quimioterapia o la inmunodepresión (aunque signifique la pérdida de órganos trasplantados no vitales).

La enfermedad suele durar varios meses y el 80 por ciento fallecen dentro de los primeros 6 meses, aunque se ha informado de casos de mejoría espontánea. Las personas que sobreviven a la LMP pueden quedar con discapacidades neurológicas graves. (NIH, 2017)

Información relevante sobre la tecnología para pacientes, familia y cuidadores

A continuación, se presenta una lista de consejos para los pacientes con indicación de Natalizumab (DynaMed 2017):

- El paciente debe ser debidamente orientado para entender los beneficios y riesgos del uso de Natalizumab antes de recibir la prescripción del medicamento por parte de su médico.
- El paciente debe recibir una guía sobre la medicación con Natalizumab antes de recibir la primera dosis del medicamento.
- El paciente debe informar inmediatamente a su médico ante cualquier síntoma nuevo empeoramiento de síntomas que persisten por varios días
- Se le debe informar a los pacientes que deben ser evaluados por su médico a los 3 y 6 meses luego de la primera dosis de Natalizumab y luego una vez cada 6 meses durante la duración de la terapia.
- Los pacientes deben ser informados acerca de que se han producido casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva debido al uso de Natalizumab y que la LMP usualmente lleva al desarrollo de discapacidades físicas severas o a la muerte. Por esta razón el paciente debe ser informado y entender cuáles son los signos y síntomas de la LMP y ser advertidos para avisar a su médico ante la aparición de cualquier síntoma que podría estar ligado a esta enfermedad. Se sugiere utilizar un consentimiento informado detallado y por escrito. (EMA, 2017)
- Los pacientes deben realizarse una prueba de detección de anticuerpos al virus JC antes de iniciar el tratamiento con Natalizumab. No realice pruebas de anticuerpos contra el virus JC durante al menos 2 semanas después de la infusión de plasma debido a la eliminación de anticuerpos del suero, o al menos 6 meses después de la infusión de inmunoglobulina IV (IVIg).
- Los pacientes deben entender la importancia de informar a su médico con tiempo ante la aparición de cualquier síntoma sugestivo de LMP (debilidad progresiva de un lado del cuerpo, torpeza en los miembros, alteraciones de la visión; cambios en el pensamiento, la memoria, la personalidad, la orientación que conduzcan a la confusión) que han progresado en días o semanas.
- Los pacientes deben informar a todos los diferentes médicos con los que se atienden, que van a estar recibiendo Natalizumab.
- Se debe discontinuar Natalizumab y reportar cualquier síntoma compatible con reacción de hipersensibilidad que pueda ocurrir durante o después de la infusión del medicamento (urticaria, prurito, dificultad para respirar, por ejemplo).
- El paciente debe estar informado sobre el incremento de los riesgos de infección con el uso de Natalizumab y los pacientes deben informar al médico ante la aparición de cualquier fiebre o infección (esto incluye escalofríos o cualquier infección de larga duración)
- Existe un riesgo de daño hepático con el uso de Natalizumab, se debe informar al médico ante aparición de síntomas de hepatotoxicidad.
- Se debe informar al médico si está contemplando la posibilidad de llevar otro tratamiento de manera concomitante, incluyendo medicamentos para Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) o cualquier otra enfermedad.
- Mujeres deben informar al médico si están o planean quedar embarazadas o si planean amamantar.

El uso de Natalizumab ha sido ligado a los siguientes efectos adversos (DynaMed, 2017) (FDA, 2015):

- Desarrollo de infecciones a nivel cerebral (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Encefalitis herpética, meningitis)
- Daño hepático
- Reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la infusión
- Aumento del riesgo de infecciones serias

Según la FDA Los efectos adversos más comunes del Natalizumab son:

Dolor de cabeza o sensación de cansancio, infección del tracto urinario, dolor en las articulaciones, infecciones de las vías respiratorias bajas, depresión, dolor en el brazo y las piernas, diarrea, vaginitis, erupción, infecciones de nariz y garganta, náuseas, dolor en el estómago. (FDA, 2015):

Contraindicaciones:

Dentro de las contraindicaciones del uso de Natalizumab están hipersensibilidad conocida al medicamento o cualquiera de sus ingredientes y la historia previa de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (DynaMed, 2017) (FDA, 2015).

Inversiones necesarias para la administración de Natalizumab

Para la administración de Natalizumab se debe contar con instalaciones equipadas y habilitada para el manejo de potenciales reacciones adversas, al igual que un equipo médico capacitado para el manejo de estas eventualidades.

Dados los efectos adversos de la medicación con Natalizumab, tales como LMP, se debe invertir en la capacitación del personal médico que maneja los pacientes con EMRR, lo ideal es que cada país cuente con un programa que funcione como el TOUCH de Biogen, en donde se capacite y se establezcan requisitos para poder acceder al uso, venta y prescripción de Natalizumab.

Nivel de complejidad de la administración de Natalizumab

La administración por infusión intravenosa de Natalizumab debe ser realizada por profesionales capacitados en medidas de asepsia y antisepsia, algunas consideraciones deben ser tomadas en cuenta antes y durante su administración (DynaMed, 2017):

- No se debe administrar por inyección rápida intravenosa.
- No se debe administrar con ninguna otra droga simultáneamente.
- Los viales son para un uso únicamente.
- Se debe esperar a que solución adopte la temperatura ambiente antes de su administración,
- El concentrado para infusión debe ser diluido en 100ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% (No se debe usar otro diluyente), no agitar.
- Administrar infusión intravenosa en un periodo de 1 hora.
- Vigilar al paciente durante todo el transcurso en busca de signos de hipersensibilidad.

La administración de este medicamento está restringida a centros donde todo el equipo médico ha sido entrenado sobre los riesgos del uso apropiado de Natalizumab.

Entrenamiento para la administración de Natalizumab

La tarea de prescripción de Natalizumab debe estar limitada a médicos expertos en el tratamiento de enfermedades neurológicas y el medicamento debe ser administrado en instalaciones que estén equipadas y con personal preparado para el manejo de reacciones de hipersensibilidad.

Los fabricantes de la marca Tysabri (Biogen Idec) desarrollaron e implementaron un plan de manejo de riesgos llamado TOUCH (Tysabri Outreach Unified Commitment to Health), con el propósito de reevaluar periódicamente los riesgos de los pacientes que son candidatos a este medicamento y de esta forma minimizar los riesgos, disminuir la tasa de discapacidades y muertes por LMP. En Estados Unidos sólo tienen acceso al uso de Tysabri los médicos, farmacias, centros de infusión y pacientes que cumplen con los requisitos del TOUCH y estén registrados en su programa. Este programa funciona como un modelo de distribución restringida y sus requisitos sirven para asegurar que tanto el personal médico como el paciente están informados y conscientes de los riesgos del uso del medicamento (LMP y potenciales infecciones) y de sus beneficios (Hutchinson, 2007) (DynaMed 2017).

Planes de beneficio de la tecnología en los países de la región

Natalizumab tiene la siguiente condición de reembolso y repago en los países del proyecto:

Chile

Natalizumab forma parte del protocolo de la manejo de Esclerosis Múltiple del Sistema de Salud Pública de Chile. Según el Protocolo de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente amparado por la Ley 20.850 del Ministerio de Salud de Chile del 2016, los criterios de Inclusión para Tratamiento con Natalizumab son:

Natalizumab está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) cuando se cumplan dos de las siguientes tres condiciones:

- a) Ocurrencia de 1 o más brotes certeros en los últimos 6 meses bajo tratamiento de 1ra línea bien realizado (excluir pseudobrotos, brotes dudosos o exacerbaciones de síntomas previos).
- b) Resonancia magnética (RM) reciente (hasta 12 meses), según los antecedentes clínicos de cada caso y de acuerdo a la disponibilidad local, con incremento de carga lesional T2 ó T1 captantes de Gadolinio. No obstante, para el fármaco vigilancia es necesario contar con un examen basal, el que puede ser considerado como válido entre 3 meses antes y 6 meses después de iniciado el tratamiento.
- c) Incremento de la discapacidad en un punto durante los últimos 6 meses medida está por la Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke.

También estará indicado en presencia de problemas graves de tolerancia o seguridad ante el uso de fármacos inmunomoduladores de primera línea.

Los requisitos previos al inicio del tratamiento con Natalizumab son:

1. Test de Elisa para VIH, serología e índice Virus JC.
2. En mujeres en edad fértil se requiere uso de método anticonceptivo fiable con examen de β HCG negativo.
3. Resonancia magnética (RM) reciente (hasta 12 meses), según antecedentes clínicos de cada caso, para decidir la conducta, y de acuerdo a disponibilidad local.
4. Consentimiento informado, el que debe incluir explícitamente conocimiento del riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y aceptación de éste.

Costa Rica

Natalizumab no forma parte de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM, 2014) de la Caja Costarricense de Seguro Social CCSS revisada para la presente investigación. Puede ser administrada por el sistema en caso de que se presente un recurso de amparo ante la Sala Constitucional y sea avalado.

Colombia

De acuerdo a la resolución no.00592 acerca de la actualización del Plan de beneficios en Salud, Natalizumab forma parte del programa del Ministerio de Salud y Protección de Colombia cubierto para uso en prevención de la progresión de la discapacidad en pacientes adultos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva.

Ecuador

En la guía nacional de protocolos terapéuticos de 2016 no figura el uso de Natalizumab para Esclerosis Múltiple Recurrente Refractaria, en su lugar como medicamento de segunda línea se utiliza Interferón Beta.

De igual forma, al consultar la última actualización (2014) de la base de datos de los medicamentos incluidos en el certificado sanitario de provisión de medicamentos de la Agencia Nacional de control, regulación y vigilancia sanitaria de Ecuador, no se encontró Natalizumab dentro del programa, tampoco se encontró en la lista de medicamentos que no constan en el CNMB pero que sí están autorizados para su adquisición (Agosto 2017)

El Salvador

En el informe de memoria de labores-rendición de cuentas de Mayo 2016 de la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM) no figuran Natalizumab o sus comparadores Fingolimod y Alemtuzumab como medicamentos registrados en el Ministerio de salud pública. Tampoco se obtienen resultados en el motor de búsqueda de la Consulta Integral de Medicamentos de la página del DNM.

México

No se encontró información sobre registro de Natalizumab en la página de consulta de Registros sanitarios, así mismo no se encontraron guías de manejo de Esclerosis múltiple.

República Dominicana

En el Volumen I de los protocolos de Atención para Medicina interna del Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana (2016) el Natalizumab está indicado en casos de Esclerosis Múltiple Refractaria Recurrente como tratamiento de segunda línea, igualmente en la página oficial del Ministerio de Salud, Natalizumab figura en la lista como parte del Programa de Medicamentos de Alto costo del Ministerio de Salud Pública, teniendo como requisitos los siguientes (Ministerio de Salud Pública de República Dominicana):

- Carta de la DIDA (Dirección de Información y Defensa de los Afiliados) donde se indique la no cobertura del medicamento solicitado
- Carta de solicitud, dirigida a la ministra de salud (Altagracia Guzmán Marcelino), vía la directora del programa de medicamentos de alto costo y ayudas médicas directas (Dra. Gisselle A. Vásquez Mora).
- Copia de ambas caras de la cédula de identidad y electoral (del solicitante y del representante, si aplica)
- Copia de carnet de seguro médico (si se cuenta con el mismo)
- Copia del acta de nacimiento (para menores de edad)

- Historia clínica, indicando historial de otras terapias usadas y justificación de la selección e indicación de un medicamento de alto costo
- Indicación original (receta), con el nombre del medicamento, dosis recomendada y duración del tratamiento
- Reportes de estudios de imágenes y análisis recientes (en original)

Sin embargo, luego de una comunicación directa con la Dra. Biany Santos, neuróloga con subespecialidad en enfermedades desmielinizantes dentro de las que se encuentra EM y quien trabaja con el Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez, la Dra. Santos trabaja en la unidad de Enfermedades Desmielinizantes y parte de su trabajo es confirmar los diagnósticos de EM de pacientes de la región norte del país referidos al HRUJMCB, ella explica que “hace algunos años Natalizumab (Tysabri) no está disponible por parte del Ministerio de Salud Pública; los pacientes con diagnóstico de EMRR referidos para tratamiento reciben los medicamentos que están cubiertos por el Ministerio de Salud en la actualidad, los cuales son: Fingolimod (Gilenya) en el caso de segunda línea y de tercera línea Alemtuzumab (Lemtrada)”. Natalizumab (Tysabri) es usado a nivel privado y también es aprobado por parte de ARS SEMMA (Seguro Médico para Maestros).

Comparadores de la tecnología

Los comparadores de Natalizumab para efectos de esta ET, son:

Moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P): Análogo estructural de la esfingosina que actúa sobre los receptores 1SP los cuales regulan la salida de linfocitos desde el tejido linfoide. El Fingolimod es la primera droga de administración oral aprobada por la FDA para tratamiento de primera línea de la Esclerosis Múltiple Refractaria Recurrente, este actúa ocupando los receptores 1SP haciendo que disminuya la salida de leucocitos disminuyendo así la infiltración de leucocitos hacia el SNC (Chun, 2010). El Fingolimod está registrado como inmunosupresor selectivo con el código ATC: L04AA27 (WHOCC, 2017). Es fabricado por el laboratorio Novartis con el nombre de Gilenya®, en presentación de cápsulas de 0.5mg para administración oral una vez al día. Contraindicaciones: Pacientes con historia de inmunosupresión, infecciones activas o neoplasias, fallo hepático severo, mujeres amamantando. (FDA, 2012) (Liguori, 2012)

Entre las interacciones del Fingolimod se encuentran (DynaMed, 2017):

- Medicamentos que afectan a las enzimas microsómicas hepáticas (como los inhibidores o inductores de la CYP 450): posible reducción o alteración de la exposición del Fingolimod, este es metabolizado en el hígado por la enzima CYP4F2.
- Medicamentos que prolonguen el intervalo QT: Fingolimod disminuye la frecuencia cardiaca y podría prolongar el intervalo QT.
- Medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca o la conducción atrio ventricular.

Interferón beta

Aunque los interferones no son un comparador de esta ET, ya que la intención del solicitante (CCSS) es valorar la efectividad, la seguridad y la evaluación económica del NTZ como una alternativa a los tratamientos de primera línea, se incluye la siguiente información a modo ilustrativo.

- En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con INF-Beta (1a o 1b) para disminuir la frecuencia de brotes.

- En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con INF-Beta (1a o 1b) para enlentecer el aumento de la discapacidad.
- En pacientes con EM secundariamente progresiva y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con INF-Beta 1b o interferón beta 1a subcutáneo para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad medida con la escala EDSS.
- En pacientes con EM primariamente progresiva, NO se recomienda tratar con INF-Beta (1a o 1b).

Fingolimod

- En pacientes con EMRR que no responden a interferón beta ni a Acetato de glatiramer, y en pacientes con formas EMRR agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, se recomienda el tratamiento con Fingolimod para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias.
- Debido a la eventual afectación del ritmo cardíaco, tras la administración de la primera dosis de Fingolimod se recomienda seguir las pautas de vigilancia establecidas por la Agencia Europea del Medicamento. (EMA, 2017)

En la GPCBE “Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis”, publicada por la NICE el 28 de mayo de 2014 (NICEa, 2014), recomienda el Alemtuzumab como una opción, para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente activo, recomiendan una dosis de 12 mg día, administrada por infusión intravenosa durante dos ciclos de tratamiento. El curso del tratamiento inicial tiene una duración de 5 días consecutivos, seguido por 12 meses después del segundo curso de tratamiento de 3 días consecutivos. El Alemtuzumab está indicado para EMRR con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (Vidal, 2016).

Alemtuzumab (Inmunomodulador Anti-CD52)

También conocido por su nombre comercial Lemtrada, es un anticuerpo monoclonal humanizado el cual está derivado de ADN recombinante dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52. Alemtuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa con regiones constantes y marco de variable humana y regiones complementarias-determinantes de un anticuerpo monoclonal murino (rata). El Alemtuzumab se une al CD52 presentes en los linfocitos T (CD3+) y B (CD19+), produciendo la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular (European Medicines Agency, 2017). En la sección de códigos del Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos el Alemtuzumab está clasificado como un inmunosupresor selectivo con el código ATC: L04AA34 (WHOCC 2017). Nombre químico: Disulfuro con una cadena ligera CAMPATH-1H monoclonal humana, anticuerpo (CD52 humano (antígeno humano)) (CAMPATH-1H de ratón humano, cadena γ 1), dímero de inmunoglobulina G1. El Alemtuzumab es fabricado por Laboratorios Genzyme bajo el nombre Lemtrada® en presentación 12MG/1.2ML (10MG/ML) para infusión intravenosa y está indicado para las formas recurrentes de EM; debido a su perfil de seguridad, el uso de reserva para los pacientes con EMRR que tienen una respuesta inadecuada a dos o más fármacos de primera línea para la EM (DynaMed, 2017).

La dosificación recomendada en EMRR con enfermedad activa de Alemtuzumab (Lemtrada) es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento.

- Curso inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg).
- Segundo curso: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados 12 meses después del curso inicial de tratamiento.

El Alemtuzumab tiene interacciones con los siguientes grupos medicamentosos (DynaMed 2017):

- Agentes antineoplásicos: Potencial de aumento de la inmunosupresión y riesgo de infección.
- Agentes inmunosupresores: Potencial de aumento de la inmunosupresión y riesgo de infección.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Vacunas: No administrar vacunas vivas a pacientes que han recibido recientemente un curso de terapia con Alemtuzumab o por lo menos que haya pasado un lapso de 6 meses de la última vacuna.

Aunque existen otros tipos de comparadores, éstos no han sido incluidos a solicitud del comprador principal para Costa Rica que es la CCSS.

Fase de desarrollo de los comparadores

Todos los comparadores se encuentran en la fase 4 de investigación (vigilancia post comercialización).

Beneficios de los comparadores

El Fingolimod es la primera droga aprobada para administración oral en pacientes con EMRR, se ha comprobado que reduce las tasas de recaídas y la progresión de la enfermedad comparado con el uso de Interferón Beta (DynaMed, 2017).

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal el cual induce una lisis celular para los linfocitos con receptores CD52, dicho tratamiento es utilizado como monoterapia de segunda línea en pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple Refractaria Recurrente (EMRR) que tienen enfermedad altamente activa a pesar de tratamiento con interferones (DynaMed, 2017). El uso de Alemtuzumab en estos pacientes ha demostrado reducir recurrencias de recaídas o exacerbaciones clínicas y reducir la progresión de discapacidad física en la enfermedad, además en un estudio aleatorizado se observó que el uso de Alemtuzumab comparado con interferón beta-1a en pacientes con EMRR disminuía la tasa de recaídas de la enfermedad y había una disminución en la acumulación sostenida de discapacidad (Lancet, 2012).

Mecanismo de acción de los comparadores

Interferón beta-1a (ATC [L03AB07](#)): acción antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora (Vidal, 2016) 2016. El interferón beta-1a (también interferón beta 1-alfa) es una citoquina en la familia de los interferones se usa para tratar la EM, es producida por células de mamífero, mientras que el interferón beta-1b se produce en E. Coli modificada. El interferón beta equilibra la expresión de agentes pro-y anti-inflamatorios en el cerebro y reduce el número de células inflamatorias que cruzan la barrera hematoencefálica. En general, la terapia con interferón beta conduce a una reducción de la inflamación neuronal. Además, también se cree que aumenta la producción de factor de crecimiento nervioso y por lo tanto mejorar la supervivencia neuronal. In vitro, el interferón beta reduce la producción de células Th17 que son un subconjunto de linfocitos T que se cree que tienen un papel en la fisiopatología de la EM (Wikipedia, 2016a).

Interferón beta-1b (ATC [L03AB08](#)): actividad antivírica e inmunorreguladora, mediada por su interacción con receptores celulares específicos en la superficie de células humanas (Vidal,2016). Es una citoquina de la familia de los interferones. Equilibra la expresión de agentes pro-y anti -inflamatorios en el cerebro y reduce el número de células inflamatorias que cruzan la barrera hematoencefálica. En general, la terapia con interferón beta conduce a una reducción de la inflamación neuronal. Además, también se cree que aumenta la producción de factor de crecimiento nervioso y por lo tanto mejorar la supervivencia neuronal. (Wikipedia, 2016b).

El manejo con Interferón β (tanto β 1a como β 1b) es un tratamiento plenamente aceptado, tanto para el tipo EM “remitente-recidivante” como en su variante “secundaria-progresiva”. Diversos estudios han

comparado los distintos interferones, variando las dosis y las dos vías de administración, subcutánea o intramuscular. La limitación con el tratamiento con interferones es el desarrollo de anticuerpos (el interferón exógeno actúa como antígeno estimulando la producción de anticuerpos). Se detectan anticuerpos neutralizantes en aproximadamente el 46% de los pacientes tratados con interferón, pero el desarrollo de títulos de anticuerpos suficientemente elevados para que el interferón sea ineficaz es relativamente infrecuente. Los tratamientos con interferón muestran cierta eficacia en la variante “secundaria progresiva”, generalmente refractaria a otras alternativas farmacológicas. (Leger, 1997)

Alemtuzumab (ATC: [L04AA34](#)): Alemtuzumab se une al CD52, antígeno de superficie celular presente en grandes cantidades en los linfocitos T y B y, en menores cantidades, en los linfocitos citolíticos naturales (natural killer), monocitos y macrófagos. El antígeno CD52 se expresa poco o nada en los neutrófilos, células plasmáticas o células madre de la médula ósea. Alemtuzumab actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B (Vidal, 2016). Tiene efectos inmunosupresores aún más radicales que NTZ. Dado que no se dispone de una estimación fiable de su T1/2, de momento se contraindica iniciar tratamiento con Fingolimod tras haber recibido varios ciclos de tratamiento con Alemtuzumab (Leger, 1997).

Fingolimod (ATC: [L04AA27](#)): se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del SNC. Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos (Vidal, 2016). Tras la interrupción del tratamiento con Acetato de glatiramer se puede instaurar terapia con Fingolimod inmediatamente. (Xu, 2015).

Nivel de complejidad en la administración de los comparadores

La administración del Fingolimod es vía oral una vez al día, por lo que no representa ningún nivel de complejidad ni son requeridas inversiones en instalación ni equipos especiales para su administración.

La administración por infusión intravenosa de Alemtuzumab debe ser realizada por profesionales capacitados en medidas de asepsia y antisepsia, algunas consideraciones deben ser tomadas en cuenta antes y durante su administración (DynaMed, 2017):

- No se debe administrar por inyección rápida intravenosa
- No se debe administrar con ninguna otra droga simultáneamente
- Los viales son para un uso únicamente.
- Se debe esperar a que solución adopte la temperatura ambiente antes de su administración,
- El concentrado para infusión debe ser diluido en 100ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% (No se debe usar otro diluyente), No agitar.
- Administrar infusión intravenosa en un periodo de 4 horas.
- Vigilar al paciente durante todo el transcurso en busca de signos de hipersensibilidad y cambios en los signos vitales.

La administración del Alemtuzumab implica una mayor inversión de recursos humanos y materiales, es por esto también que pesar de sus beneficios y el costo accesible, algunos países como Chile lo han sacado de sus guías de tratamiento (MINSAL, 2016) (European Medicines Agency, 2017):

- Los pacientes deben ser previamente medicados con corticosteroides inmediatamente antes de la perfusión con Alemtuzumab durante los primeros 3 días de cualquier curso del tratamiento. De igual manera el pre-tratamiento con antihistamínicos y/o antipiréticos.

- Se debe administrar un agente antiherpético durante el tratamiento y un mes después del tratamiento. En los ensayos clínicos, se administraron 200 mg de Aciclovir dos veces al día o equivalente a los pacientes.
- Se debe examinar visualmente el contenido del vial para descartar la presencia de partículas o decoración.
- No se debe agitar los viales antes de utilizarlos.
- Utilizar los métodos de asépticos para extraer el contenido del vial e inyecte en 100 ml de una solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o una solución para perfusión de glucosa (5%).
- Se debe administrar la solución para perfusión de Alemtuzumab por vía intravenosa durante un periodo de unas 4 horas.
- No se deben mezclar otros medicamentos a la solución para perfusión de Alemtuzumab.
- Es recomendable utilizar el Alemtuzumab inmediatamente después de la dilución, para evitar contaminación microbiana.
- Después de terminada la perfusión con Alemtuzumab, se debe observar al paciente durante 2 horas para detectar posibles reacciones asociadas a la perfusión. De existir cambios considerables se puede iniciar tratamiento sintomático si fuera necesario.
- Se deben realizar pruebas analíticas al paciente cada mes, hasta los 4 años después de la perfusión para detectar posibles enfermedades autoinmunes

Uso de los comparadores en la actualidad y sus indicaciones

Perú

Fingolimod forma parte del petitorio Nacional de medicamentos de Perú de acuerdo a la Dirección general de Medicamentos del Ministerio de Salud de Perú. Sólo una marca está registrada y es la que está cubierta por el sistema de salud.

Nombre comercial: Gilenya® cápsulas Fingolimod 0,5 mg (en forma de clorhidrato). Registro sanitario: E22599 (Vencido desde Diciembre 2016). Titular del registro: Novartis Biosciences, Suiza. Presentación: Caja Envase Blister Tabletas x 28 capsulas. Tipo de comercialización: Bajo prescripción médica. (Página de consulta de precios de la Dirección general de Medicamentos, Insumos y Drogas –DIGEMID- del Ministerio de Salud Pública de Perú).

Costa Rica

Están registradas dos marcas, no se encontraron guías que verifiquen su pertenencia al sistema de Salud pública de Costa Rica.

Nombre Comercial: Lebrina®. Fingolimod 0.5mg. Cápsulas duras. Registro sanitario: M-AR-16-00471 vigente desde Noviembre 2016 hasta Noviembre 2021. Estado: Suspendido. Fabricante: Asofarma S.A.I Y C, argentina. Distribuido por: Cefa Central Farmacéutica Sociedad anónima - Distribuidora Farmanova - Farmacias EOS S.A. Tipo de comercialización: Bajo prescripción médica.

Nombre comercial: Lemtrada®. Alemtuzumab 12mg concentrado para solución. Registro sanitario: 4132-AWP-9620. Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Alemania, acondicionador secundario: Genzyme LTD, Reino Unido. Para Genzyme Therapeutics LTD. Reino Unido. (DRPIS Productos a someter de acuerdo al artículo 113 de la ley general de salud de Costa Rica).

Chile

Los medicamentos de segunda línea disponibles en Chile para el uso en esclerosis múltiple remitente recurrente con falla a tratamiento habitual de primera línea y que están garantizados para la Ley 20.850 son: Fingolimod (0,5 mg al día vía oral) Natalizumab (300 mg cada 6 semanas intravenoso) (Orientaciones 2016. Manejo clínico para el tratamiento de segunda línea para la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente).

En la guía nacional de Esclerosis Múltiple del 2014 figura Alemtuzumab como parte del tratamiento de segunda línea para los pacientes recurrentes refractarios, sin embargo, en la actualización del 2016 no está incluido, en la guía del 2014 había quedado establecido que los costos de la administración del Alemtuzumab superaban los beneficios:

“Dentro del panel de expertos, se discutió que, si bien el precio del Alemtuzumab es menor que el de otras alternativas de tratamiento, no sería la opción más económica, ya que hay que sumarle los 5 días de hospitalización que requieren estos pacientes para el inicio del tratamiento y los 3 al final de los 12 meses para la segunda dosis. Además, por recomendaciones y normas internacionales, se requiere profilaxis permanente con Aciclovir, lo que también aumentaría los costos de este tratamiento”.

El Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), las condiciones son las mismas descritas para Natalizumab en la guía de Manejo clínico de la EMRR del Ministerio de Salud de Chile (2016)

Para el Fingolimod están 5 marcas registradas en el Sistema de consulta de productos registrados del Instituto de Salud Pública de Chile:

Nombre comercial: FAXIM® CÁPSULAS Fingolimod 0,5 mg (en forma de clorhidrato). Registro sanitario: F-23231/16 (Vigente hasta Septiembre 2021). Titular del registro: LABORATORIOS RECALCINE S.A. Forma farmacéutica: cápsulas para administración oral. Presentación: Blíster pack compuesto por lámina de Aluminio / Poliamida / PVC-Aluminio termoformado, sellado e impreso. Condición de venta: Receta médica. Condición de almacenamiento: Almacenado a no más de 30°C.

Indicación: Fingolimod está indicado en el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de Esclerosis Múltiple (EM) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

Nombre comercial: FINGOLIMOD®. Fingolimod CÁPSULAS 0,5 mg (en forma de clorhidrato). Registro sanitario: F-21429/14 (Vigente hasta Febrero 2019). Titular del registro: NOVARTIS CHILE S.A. Forma farmacéutica: cápsulas para administración oral. Presentación: Blíster de PVC-PVDC/aluminio impreso. Condición de venta: Receta médica. Condición de almacenamiento: Almacenado a no más de 25°C.

Indicación: Fingolimod está indicado en el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de Esclerosis Múltiple (EM) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

Nombre comercial: FINGOLIMOD®. Fingolimod CÁPSULAS 0,5 mg (en forma de clorhidrato). Registro sanitario: RF768540 (Vigente hasta Agosto 2021). Titular del registro: ASCEND LABORATORIES S.P.A. Presentación: Blíster de PVC/PVDC transparente e incoloro/Aluminio o PVC-PCTFE (Aclar) transparente e incoloro/Alu. Fabricado por: BIOCON LIMITED, India. Distribuido por: FARMALOGI S.A. Chile. Condición de venta: Receta médica. Condición de almacenamiento: Almacenado a no más de 25°C.

Indicación: Fingolimod está indicado en el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de Esclerosis Múltiple (EM) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

Nombre comercial: FINGOLIMOD®. Fingolimod CÁPSULAS 0,5 mg (en forma de clorhidrato). Registro sanitario: F-22987/16 (Vigente hasta Agosto 2021). Titular del registro: LABORATORIO CHILE S.A. Fabricado por: Teva Zech Industries S.R.O. República Checa. Presentación: Blister PVC-PCTFE-PVDC-PVC/Al-PET-Papel. Condición de venta: Receta médica. Condición de almacenamiento: Almacenado a no más de 25°C.

Indicación: Fingolimod está indicado en el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de Esclerosis Múltiple (EM) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

Nombre comercial: Gilenya®. Fingolimod CÁPSULAS 0,5 mg (en forma de clorhidrato). Registro sanitario: 3574/10 (Vigente hasta Abril 2021). Titular del registro: NOVARTIS CHILE S.A. Fabricado por: Novartis Pharma Schweizerhalle A.G. Suiza. Presentación: Blíster de PVC/PVDC (DPX), impreso. Condición de venta: Receta médica. Condición de almacenamiento: Almacenado a no más de 25°C.

Indicación: Gilenya está indicado en el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM), para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

Nombre comercial: Lebrina®. Fingolimod CÁPSULAS 0,5 mg (en forma de clorhidrato). Registro sanitario: F-22833/16 (Vigente hasta Julio 2021). Titular del registro: TECNOFARMA S.A. Fabricado por: ASOFARMA S.A.I. Y C. Argentina. Presentación: Blister PVC-PCTFE (ACLAR) incoloro con filtro UV / Aluminio impreso. Administración: oral. Condición de venta: Receta médica. Condición de almacenamiento: Almacenado a no más de 25°C.

Colombia

Fingolimod está incluido dentro del plan de beneficios en salud del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Resolución Diciembre 2015) “Cubierto para uso en prevención de la progresión de la discapacidad en pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva”. También se encontró evidencia de que su uso disminuye considerablemente las recaídas sin alterar el presupuesto nacional (Acta Neurol Colombia 2012).

El Salvador

No se encontraron guías de manejo de la Esclerosis múltiple, pero se encontró el registro de uno de los comparadores.

Nombre comercial: GILENYA. Fingolimod 0.5mg cápsula dura. Registro sanitario: F006414022013 (Vigente hasta Febrero 2018) Titular: Novartis Pharma AG. (Listado de productos farmacéuticos con protección de datos de prueba de la Dirección Nacional de Medicamentos).

México

Luego de una exhaustiva búsqueda, no se encuentra información sobre registros sanitarios de los comparadores, ni guías que recomienden su uso.

Ecuador

Para Fingolimod existen 3 marcas que comercializan el producto en el país:

Nombre comercial: Gilenya. Fingolimod 0.5mg. Registro sanitario: H4210413 (Vigente hasta Abril 2018). Forma farmacéutica: cápsulas duras. Presentación: CAJA x 2 BLÍSTERES x 14. Producido por: NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. STEIN. SUIZA. (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria).

Nombre comercial: Modina. Fingolimod 0.5mg (como clorhidrato). Registro sanitario: 2410-MEE-0816 (Sin información de vigencia). Concentración: Producido por: Laboratorios LKM, SA. Presentación: caja x 2 blister x 7 capsulas c/1 + inserto, caja x 4 blister c/1 +inserto. Forma farmacéutica: capsula rígida de gelatina no.3 cuerpo y tapa color blanco, conteniendo un polvo blanco o casi blanco de granulometría fina y homogénea. Comercialización: Bajo receta médica. Condición de almacenamiento: Conservar a temperatura no mayor a 30 grados c.

Nombre comercial: Lebrina. Fingolimod 0.5mg (como clorhidrato). Registro sanitario: 2286-MEE-0616 (Vigente hasta Junio 2021). Titular del registro: ASOFARMA S.A.I. Y C. Forma farmacéutica: cápsula rígida de gelatina no.4 cuerpo blanco opaco y tapa color amarillo opaco, conteniendo un polvo blanco para

administración oral. Comercialización: Bajo receta médica. Condición de almacenamiento: Conservar a temperatura no mayor a 30 grados c.

Sólo se encontró el registro de una marca para Alemtuzumab:

Nombre comercial: Lemtrada. Alemtuzumab. Registro sanitario: 21-MBE-0415 (Vigente hasta Abril 2020). Titular: Genzyme Corporation. Principio activo: Alemtuzumab 12mg/1.2ml (10mg/ml). Presentación: Caja x 1 vial + inserto. Forma farmacéutica: Concentrado transparente, de incoloro a ligeramente amarillento con pH 7.0-7.4 para administración intravenosa. Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO.KG. Comercialización: Bajo receta médica. Condición de almacenamiento: Consérvese entre 2-8 grados C. No congelar, ni agitar. Mantener el frasco ampolla dentro del estuche externo para proteger de la luz. (Sistema informático ARCSA para consulta de medicamentos del Ministerio de Salud Pública).

República Dominicana

Los pacientes con diagnóstico de EMRR referidos para tratamiento reciben los medicamentos que están cubiertos por el Ministerio de Salud en la actualidad, los cuales son: Fingolimod (Gilenya) en el caso de segunda línea y de tercera línea Alemtuzumab (Lemtrada) (Comunicación directa, Dra. Biany Santos 2017).

Tabla 9: Precios actuales de Natalizumab en los países del proyecto en la región latinoamericana por dosis mensual ^a

País	Precio
Chile	1,986 USD ¹
México	3,038 USD ²
Colombia	1,380 USD ³
República Dominicana	2,299 USD ⁴
Ecuador	3,800 USD ⁵
El Salvador	3,500 USD ⁶
Costa Rica	3,200 USD ⁷
Perú	1,672 USD ⁸
Región (promedio)	2,609 USD

^a Dosis: 300 mg IV cada 4 semanas
USD: Dólar de Estados Unidos de América

Notas:

¹ Cenabast, Chile, 2016.

² Medicamentos y Productos Farmacéuticos, INN Salud, México.

³ Ministerio de Salud de Colombia, 2016.

⁴ (Valdez, 2016)

⁵ Stendhalpharma RMA Ecuador S.A. 21 de abril del 2017. Listado de medicamentos de alto costo del Ministerio de Salud de Ecuador.

⁶ Consulta verbal con distribuidores de productos farmacéuticos de Droguería C. Imberton.

⁷ (Vargas, 2016) (Morales, 2016)

⁸ Consulta verbal con agentes de Inkafarma, Perú, 2017.

Tabla 10: Resumen de información general del NTZ y los comparadores

Nombre Genérico	Natalizumab	Alemtuzumab	Fingolimod
Nombre Comercial	Tysabri	Lemtrada	Gilenya

Fabricante	Biogen	SANOFI	Novartis
Familia	Anticuerpo monoclonal e inhibidor de las integrinas alfa 4	Anticuerpo monoclonal	Inmunosupresor selectivo
Código ATC	L04AA23	L04AA34	L04AA27
Presentación	Viales de 15ml – 300mg	Viales de 1.2ml – 12mg	Cápsula
Concentración	20mg/ml	10mg/ml	0.5mg
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o a uno de sus componentes, leuco-encefalopatía multifocal progresiva, personas con inmunosupresión, y neoplasias malignas activas.	Hipersensibilidad al medicamento o a uno de sus componentes, inmunosupresión, Infección por VIH.	Síndrome de inmunodeficiencia conocida, pacientes inmunocomprometidos, pacientes en tratamiento inmunosupresor, infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis), alteración hepática grave, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Interacciones	Interferón beta –a1 Medicamentos inmunosupresores. Otros medicamentos modificadores de la enfermedad.	No hay estudios confiables que evalúen interacciones medicamentosas.	Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores, vacunación, sustancias inductoras de bradicardia (atenolol, diltiazem), inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos, carbamazepina, rifampicina.
Nivel de aplicación	Hospitalario	Hospitalario	Primera Dosis: Hospitalario Dosis Subsiguientes: Ambulatorio.
Línea de tratamiento	Segunda línea	Segunda línea	Segunda línea

3.7 Efectividad del uso de Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente resistente con falla terapéutica al tratamiento de primera línea con interferones

3.7.1 Calificación de desenlaces

Para la identificación de los desenlaces de efectividad para la evaluación de Natalizumab en el tratamiento de la EMRR y se realizó una revisión bibliográfica y consulta con expertos. De este procedimiento han derivado los desenlaces críticos para la toma de decisiones identificados en términos de efectividad para el uso de NTZ a plazo de 24 meses son recaídas y aumento de la discapacidad. Se clasifican y califican en las Tablas 11 y 12 que encontrará a continuación.

Tabla 11: Calificación de Desenlaces de Efectividad

Criterio de calificación de desenlaces	
1 – 3	No importante (no incluido en la evaluación)
4 – 6	Importante mas no fundamental para la toma de decisiones
7 – 9	Crítico o fundamental para la toma de decisiones

Los desenlaces más importantes de efectividad según la búsqueda de la literatura son:

Tabla 12: Selección de desenlaces para Efectividad

Desenlace	Calificación de desenlaces para eficacia	
Recaídas	9	Crítico o fundamental
Aumento de la discapacidad	6	Importante

3.7.2 Fuentes de información utilizadas y selección de evidencia

Para identificar estudios relevantes sobre la efectividad de la tecnología de interés en la población blanco, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Se hicieron búsquedas sistemáticas de revisiones evaluación crítica relacionadas con el tema, en la base de datos de DARE (Resúmenes de Revisiones de Efectos). Se hicieron búsquedas sistemáticas en las siguientes bases de datos electrónicas para revisiones sistemáticas y estudios primarios: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL); The Cochrane Library, incluyendo la base especializada del grupo Cochrane EPOC (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care); MEDLINE; EMBASE (plataforma de OVID); CINAHL; PsycINFO; LILACS; Bases de Datos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias como The National Institute of Health and Care Excellence [NICE], Health Assessment Database [HTA]) y Web of Science, Science Citation Index y Social Sciences Citation Index. Se desarrolló una estrategia de búsqueda combinada de términos indexados y términos de texto libre. La estrategia de búsqueda en MEDLINE se tradujo a las otras bases de datos utilizando el vocabulario controlado apropiado según correspondió. El detalle sobre las estrategias de búsqueda está disponible en el Anexo 2 de este documento.

Resumen de la búsqueda de evidencia científica

Base de datos consultada:
Términos usados:

MEDLINE, Cochrane Central Register, LILACS
Población:
Multiple Sclerosis/drug therapy*[MeSH Terms]
Multiple Sclerosis/pathology[MeSH Terms]
"MS"[Title/Abstract]
"clinically isolated syndrome"[Title/Abstract]
"CIS"[Title/Abstract]
"relapsing-remitting MS"[Title/Abstract]
"RRMS"[Title/Abstract]
"primary progressive MS"[Title/Abstract]
"PPMS"[Title/Abstract]
"secondary progressive MS"[Title/Abstract]
"SPMS"[Title/Abstract]

Intervención:
"natalizumab"[MeSH Terms]
"natalizumab"[Title/Abstract]
"Natalizumab/therapeutic use"[MeSH Terms]
"Tysabri"[Title/Abstract]

Comparadores:
"interferón beta-1b" [Title/Abstract]
"Fingolimod Hydrochloride/therapeutic use" [MeSH Terms]
"alemtuzumab" [Title/Abstract]
"Fingolimod Hydrochloride" [Title/Abstract]

Outcomes (Resultados)
"clinical relapses"[Title/Abstract]
"disability progression"[Title/Abstract]
"response rate"[Title/Abstract]
"adverse events"[Title/Abstract]
"AEs"[Title/Abstract]
"Safety for long-term use"[Title/Abstract]
"efficacy for long-term use"[Title/Abstract]

Para evaluaciones económicas:
"economic evaluations" [Title/Abstract]
"[economic analysis](#)" [Title/Abstract]
"budget impact" [Title/Abstract]
"cost effective" [Title/Abstract]
"Cost-effectiveness" [Title/Abstract]
"[cost-benefit](#)" [Title/Abstract]
"[Cost-utility](#)" [Title/Abstract]
"[health technology assessment](#)" [Title/Abstract]

Tipo de artículo y límites:

Revisiones sistemáticas y Metanálisis
Systematic Reviews; Meta-Analysis y MAR de los últimos 5 años

Periodo:

Revisiones Sistemáticas, Metanálisis y MAR desde 2011 hasta 2016

Resultados:

Número total de estudios identificados: 102
Total sin duplicados: 25
RS identificadas en PubMed: 12
Estudios de todo tipo de diseño encontrados en PubMed: 59
RS identificadas en EBSCO: 85
RS identificadas en EBSCO sin duplicados: 25

Además de los términos controlados descritos, la estrategia de búsqueda incluyó términos de lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios.

Otras fuentes de información: Se realizó una búsqueda de la literatura gris de distintas fuentes tales como: reportes de conferencias globales y regionales, tesis académicas e informes científicos no publicados sin restricción de idioma. Se realizó también una lista de referencias de todos los artículos y revisiones pertinentes. Se hicieron búsquedas específicas en SIGLE (Sistema de Información de Literatura Gris en Europa - System for Information on Grey Literature in Europe), Science Citation Index y Social Sciences Citation Index para identificar estudios incluidos en otras publicaciones.

También se llevaron a cabo estrategias de búsqueda en los siguientes repositorios de Guías de Práctica Clínica (GPC) e informes de ET disponibles:

- ✓ New Zealand Guidelines Group (NZGG), <http://www.health.govt.nz> (dejó de producir guías en el 2012).
- ✓ National Guideline Clearinghouse, <http://www.guideline.gov/>
- ✓ Guíasalud, <http://www.guiasalud.es/home.asp>
- ✓ Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- ✓ GPC del NICE, <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed>
- ✓ Directorio de guías de la Web personal de Rafa Bravo, <http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm>
- ✓ Guías de Asociación Médica Canadiense, <https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>
- ✓ The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- ✓ Guías de Fisterra, <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/>
- ✓ Tripdatabase, <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- ✓ Epistemonikos, <http://www.epistemonikos.org/es/>

Toda la información sobre la estrategia detallada de búsqueda en cada base de datos, los títulos obtenidos en las diferentes bases de datos, así como el cuadro resumen de la información obtenida se pone a disposición en el Anexo #2 de este documento, así como sus resultados se resumen en un diagrama de flujo PRISMA que se puede localizar en el Anexo #3.

Gestión documental: para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados han sido almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se incluyeron en una biblioteca del programa Mendeley® versión 1.16.3, que es una aplicación web o de escritorio, gratuita. Se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

Criterios de Selección de los estudios

Tipo de estudios: para evaluación de efectividad del NTZ se incluyeron, en primera medida, revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 5 años.

Tipo de población estudiada: pacientes adultos con EMRR, con falla a la respuesta de adecuado control de la enfermedad con interferones de diverso tipo.

Tipo de intervenciones evaluadas en los estudios: NTZ en comparación a Alemtuzumab y Fingolimod.

Proceso para seleccionar la evidencia: la selección se realizó por dos revisores de forma independiente, las diferencias en la selección se resolvieron por un tercer revisor. Primero se revisaron los títulos y resúmenes (“abstract”) en aquellos que contenían la población objetivo, la intervención a evaluar y el tipo de diseño a incluir. Existiendo pertinencia y cumpliendo con los criterios de selección se buscaron los textos completos.

El proceso se registró en el diagrama PRISMA, donde se incluyó el número de títulos y resúmenes revisados, número de estudios con texto completo revisados, número de revisiones finalmente incluidas y número de revisiones excluidas. Debido a que la búsqueda arrojó revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión y con la calidad adecuada, no se seleccionaron otros tipos de estudio.

Tabla 13: Resultados de la selección de estudios

Criterios de Inclusión y Exclusión

Tipo de Población	Pacientes adultos con EMRR, con falla a la respuesta de adecuado control de la enfermedad con interferones de diverso tipo.
Tipo de Intervención	Natalizumab
Comparador (Inclusión con al menos uno de los siguientes)	Alemtuzumab Fingolimod
Resultados (Inclusión con al menos uno de los siguientes)	Efectividad Recaídas Aumento de la discapacidad
Número de artículos seleccionados	2 RS

3.7.3 Procedimientos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia

Primero se realizó la búsqueda de las RS (más detalles al respecto en los Anexos 2, 3 y 4). Debido a que se encontraron dos RS que aportaron información relevante y cumplieron con los criterios de inclusión sobre efectividad del NTZ en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR, con falla a la respuesta de adecuado control de la enfermedad con interferones de diverso tipo, no fue necesario recurrir a otros estudios.

Luego, la calidad de las RS seleccionadas fue evaluada empleando las siguientes herramientas, según correspondió:

- Revisiones sistemáticas: AMSTAR (Shea, 2009).
- MAR: ISPOR (Jansen, 2014b)

Luego, para evaluar la calidad de la evidencia en términos de efectividad del NTZ el grupo utilizó la metodología GRADE, aplicando la plataforma de GRADEpro GDT (<http://grade.pro.org>).

Los perfiles de evidencia GRADE que se han preparado para esta ET están compuestos únicamente por los desenlaces críticos ya mencionados para la toma de decisiones. Se identificaron los desenlaces de recaídas y aumento de la discapacidad como los más relevantes para efectividad, es decir, lo más importante que se espera modificar con el uso de NTZ en pacientes adultos con EMRR con falla a la respuesta de adecuado control de la enfermedad con interferones de diverso tipo.

La calidad de la evidencia para cada desenlace se determinó con base en los siguientes criterios, aplicando la aproximación propuesta ya mencionada por el grupo de trabajo de GRADE (GRADE, 2016):

- Aspectos que pueden disminuir la calidad de los ensayos clínicos: limitaciones en el diseño o en la ejecución (riesgo de sesgo), inconsistencia, ausencia de evidencia directa, imprecisión y sesgo de publicación.
- Aspectos que pueden aumentar la calidad de los estudios observacionales: magnitud del efecto, posibles factores de confusión que podrían haber reducido el efecto observado y gradiente dosis-respuesta.

3.7.4 Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica.

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica que puede ser altamente discapacitante, pero tiene una sobrevida que va de los 30 a los 40 años (Tramacere, 2015). Los tratamientos disponibles para la EM en general, y específicamente para su subtipo remitente recurrente, se llaman modificadores de la enfermedad cuyo fin es reducir los brotes o recaídas y reducir también la progresión de la discapacidad, con la menor cantidad de efectos adversos posibles.

La evidencia disponible actualmente sobre los tratamientos modificadores de la enfermedad es autolimitada ya que está basada en estudios muy cortos (2 o 3 años) para la reducción y espaciamiento de los brotes o recaídas. Por tanto, la evidencia es muy débil en cuanto a la progresión de la discapacidad también. (Tramacere, 2015) (Pucci, 2011) (Butler, 2015) (Clérico, 2017)

El efecto directo del NTZ en la mortalidad se asocia al efecto adverso del LMP, cuya frecuencia según la literatura es muy baja. Los pacientes que fueron positivos a la serología para JCV, que habían tomado inmunosupresores antes del tratamiento con NTZ, y que habían recibido de 25 a 48 meses NTZ, presentaron el riesgo más alto, el estimado de incidencia que fue de 11.1 casos por 1,000 (IC 95% de 8.3 a 14.5). Debido a esto se considera necesario realizar prueba serológica para JCV antes de iniciar el tratamiento con NTZ. (Bloomgren, 2012)

La eficacia para NTZ con sus comparadores se evaluó usando comparaciones de *perwise* estimadas con el método de MAR, por lo tanto, no son solo comparaciones directas. Los autores evaluaron la heterogeneidad para todas las comparaciones *perwise* usando los estadísticos τ^2 y I^2 . La evaluación de la heterogeneidad estadística en todo el MAR se basó en la magnitud de la varianza del parámetro de heterogeneidad estimado para todo el MAR. Esto da como resultado una heterogeneidad baja, tanto en la evidencia directa como en las comparaciones *perwise* estimadas por este método. Por otra parte, un posible sesgo que se debe evaluar siempre en los MAR, es la inconsistencia o intransitividad, para los

cuales los autores demuestran no haber encontrado una clara indicación de la presencia de inconsistencia en ninguna de las comparaciones, ni en el MAR total usando el enfoque específico de circuito (loop-specific) y el modelo de diseño de tratamiento. Se hace también la consideración que el poder de estas pruebas, para detectar la inconsistencia es baja, particularmente para MARs con poco número de estudios incluidos por comparación. De acuerdo con esto, los autores decidieron degradar la evidencia en muchas ocasiones de los datos presentados con GRADE. En la construcción de la Tabla de Resumen de Resultados (SoF) los autores consideraron los dominios de GRADE para evaluar la calidad de la evidencia, tales como limitaciones de los estudios, *indirectness*, inconsistencia, imprecisión de la estimación del efecto y el riesgo de sesgo de publicación; y se evaluaron las limitaciones de los estudios para cada estimación de la red, primero evaluando el riesgo de sesgo de cada estimación directa y después integrando estos juicios con la contribución de cada estimación directa, a las estimaciones de la red. Este mismo proceso se siguió para la evaluación de otros dominios para determinar la confianza en el *ranking* de cada MAR. Se consideró, por tanto, que la valoración de la heterogeneidad y la inconsistencia son de alta calidad para la valoración de los resultados.

En términos de la valoración del efecto en la disminución de la frecuencia de recaídas, se encontró beneficio en el resultado de 24 meses. Se consideraron las comparaciones directas e indirectas, así como el resultado del análisis en red combinado del MAR. (Tramacere, 2015) Tras el análisis de la evidencia de las Tablas Grade 3, 4 y 5 que soportan la estimación de la efectividad de la tecnología de esta ET, disponibles en el Anexo 1 de este documento, se encontró que NTZ y Alemtuzumab superan a Fingolimod. Por su parte, Alemtuzumab presenta un NNT de 28 y NTZ un NNT de 35, lo que ubica a Alemtuzumab como la terapia más efectiva para disminuir la frecuencia de recaídas.

Resumen de hallazgos de la evidencia analizada de la “Sección 2.4 Marco de trabajo DECIDE EtD (evidencia para las decisiones)”:

- ✓ En la comparación con placebo en la frecuencia de recaídas a 24 meses hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de NTZ (RR 0.77 con IC 95% de 0.63 a 0.95) *con calidad de la evidencia moderada*.
- ✓ Las comparaciones directas e indirectas también mostraron que el NTZ (RR 0.56 con IC95% de 0.47 a 0.66) es más efectivo para disminuir la frecuencia de recaídas que Fingolimod (RR 0.72 con IC95% de 0.64 a 0.81) cuando se comparan a placebo, *con calidad de la evidencia de alta a moderada*.
- ✓ Alemtuzumab (RR 0.46 con IC 95% de 0.38 a 0.55) es más efectivo que Natalizumab (RR 0.56 con IC 95% de 0.47 a 0.66) y Fingolimod (RR 0.72 con IC 95% de 0.64 a 0.81) para disminuir la frecuencia de las recaídas a 24 meses en las comparaciones directas e indirectas con placebo, *con calidad de la evidencia de moderada a alta*.

En términos de la valoración del efecto en la reducción del empeoramiento de la discapacidad se encontró beneficio en el resultado medido a 24 meses. Se consideraron las comparaciones directas e indirectas, así como el resultado del análisis en red combinado del MAR. (Tramacere, 2015) Tras el análisis de la evidencia de la Tabla Grade 5 que soporta la estimación de la efectividad de la tecnología de esta ET, disponibles en el Anexo 1 de este documento, se encontró que NTZ y Alemtuzumab superan a Fingolimod. Por su parte, Alemtuzumab presenta un NNT de 13 y NTZ presenta un NNT de 22, lo que ubica a Alemtuzumab como la terapia más efectiva para reducir el empeoramiento de la discapacidad.

Resumen de hallazgos de la evidencia analizada de la “Sección 2.4 Marco de trabajo DECIDE EtD (evidencia para las decisiones)”:

- ✓ Natalizumab (RR 0.64 con IC 95% de 0.49 a 0.85) tiene un efecto beneficioso para la reducción del empeoramiento de la discapacidad a 24 meses en su comparación con placebo, *con calidad de la evidencia moderada*.

- ✓ Alemtuzumab (RR 0.35 con IC 95% de 0.26 a 0.48) es más efectivo en la reducción del empeoramiento de la discapacidad a 24 meses comparado con placebo, sin embargo, *la calidad de la evidencia es baja* y este dato proviene de una estimación indirecta, ya que los 3 estudios de Alemtuzumab son comparados con interferones y no placebo.

Los pacientes con EMRR reportan mejoramiento en su calidad de vida con NTZ, perciben que las recaídas se distancian y que cuando ocurren dichos brotes son menos severos que antes de iniciar el tratamiento; aunque persiste preocupación ante el riesgo de LMP y lamentan las limitaciones en el desarrollo de su vida cotidiana en el periodo de las administraciones del medicamento, ya que requiere nivel hospitalario y cuidados especiales. (AIAQS, 2012) Por su parte, Alemtuzumab también requiere un ambiente aséptico y cuidados especiales de nivel hospitalario para su administración, siendo Fingolimod la inmunoterapia de más fácil administración. (Hutchinson, 2007)

Respecto a las interacciones con otros medicamentos, NTZ está contraindicado con Interferón Beta 1a y con Acetato de glatiramer. Presenta alertas por posible interacción con otros agentes inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, mercaptopurina, metotrexato) e inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), corticosteroides y otros medicamentos modificadores de la enfermedad. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado y tampoco existen datos suficientes respecto al embarazo y al periodo de lactancia, aunque sí se recomienda la interrupción del tratamiento ya que se excreta en la leche humana. (FDA, 2015) (EMA, 2017)

3.7.5 Discusión de los hallazgos de efectividad

Es necesario el replanteamiento de los criterios terapéuticos para pacientes con EMRR por parte de los administradores de servicios de salud en los países de la región incluidos en esta ET. La única ventaja detectada a favor de Fingolimod es la facilidad en la administración del tratamiento, que contrasta con los cuidados hospitalarios requeridos por NTZ y Alemtuzumab. Tal y como se ha podido apreciar en el análisis sobre efectividad, parece haber superioridad terapéutica a favor del comparador Alemtuzumab sobre NTZ en términos de disminución de la frecuencia de recaídas y de reducción del empeoramiento de la discapacidad.

Debido a la reiterada falencia de estudios de largo plazo, es necesario hacer un seguimiento de las cohortes de los estudios originales y, además, hacer estudios de mediano y largo plazo para medir mejor el beneficio comparativo de la efectividad de los distintos agentes.

3.8 Seguridad del uso de Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente resistente con falla terapéutica a tratamiento de primera línea basado en interferones

3.8.1 Calificación de desenlaces

Para la identificación de los desenlaces de seguridad para la evaluación de Natalizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple se realizó una revisión bibliográfica y consulta con expertos; de este procedimiento han derivado los desenlaces de seguridad clasificados y calificados de acuerdo a las siguientes dos tablas:

Tabla 14: Calificación de Desenlaces de Seguridad

Criterio de calificación de desenlaces	
1 – 3	No importante (no incluido en la evaluación)
4 – 6	Importante mas no fundamental para la toma de decisiones
7 – 9	Crítico o fundamental para la toma de decisiones

Los desenlaces más importantes de seguridad según la búsqueda de la literatura son: suspensión del tratamiento por eventos adversos y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La calificación de los desenlaces por el grupo de expertos da como resultado la siguiente calificación.

Tabla 15: Selección de Desenlaces para Efectividad

Desenlace	Calificación de desenlaces para eficacia
Suspensión del tratamiento por eventos adversos	9 Crítico o fundamental
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	9 Crítico o fundamental

Se consideraron como desenlaces críticos:

Eventos adversos serios: que llevan a la muerte, que amenazan la vida, requieren o prolongan la hospitalización o generan discapacidad.

3.8.2 Fuentes de información utilizadas y selección de evidencia

Para identificar estudios relevantes sobre la seguridad de la tecnología de interés en la población blanco, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Se hicieron búsquedas sistemáticas de revisiones y otros estudios con evaluación crítica relacionadas con el tema, en la base de datos de DARE (Resúmenes de Revisiones de Efectos). Se hicieron búsquedas sistemáticas en las siguientes bases de datos electrónicas para revisiones sistemáticas y estudios primarios: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL); The Cochrane Library, incluyendo la base especializada del grupo Cochrane EPOC (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care); MEDLINE; EMBASE (plataforma de OVID); CINAHL; PsycINFO; LILACS; Bases de Datos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias como The National Institute of Health and Care Excellence [NICE], Health Assessment Database [HTA]) y Web of Science, Science Citation Index y Social Sciences Citation Index. Se desarrolló una estrategia de búsqueda combinada de términos indexados y términos de texto libre. La estrategia de búsqueda en MEDLINE se tradujo a las otras bases de datos utilizando el vocabulario controlado apropiado según

correspondió. El detalle sobre las estrategias de búsqueda está disponible en el Anexo 2 de este documento.

Tabla 16: Búsqueda de evidencia y resultados

Base de Datos consultadas	Ovid, MEDLINE, EBSCO Host, ESCOPUS, Cochrane Central Register, BIREME, MedWatch, EMA, MHRA, FDA.
Términos usados	Condición: Esclerosis múltiple remitente recurrente EMRR Tecnología / comparador: Natalizumab+ Alemtuzumab + Fingolimod Estrategia completa de búsqueda se encuentra en el Anexo 2
Tipo de artículo y límites	Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, series de casos, Reportes de seguridad de agencias de vigilancia de medicamentos. *Límite 2005 to current *Eliminar duplicados (remove duplicates)
Período buscado	Revisiones sistemáticas: sin límite hasta diciembre 2016. Otros estudios (actualización) desde enero del 2000 a diciembre del 2016.
Filtros	'therapeutic use' (tu); 'adverse effects' (ae) ;'adverse drug reaction' (ae); 'drug toxicity' (to)
Resultados	Número total de estudios identificados: 156 Medline:71 Otras bases: 85 Total sin duplicados: 25

Además de los términos controlados descritos, la estrategia de búsqueda incluyó términos de lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios.

Otras fuentes de información: Se realizó una búsqueda de la literatura gris de distintas fuentes tales como: reportes de conferencias globales y regionales, tesis académicas e informes científicos no publicados sin restricción de idioma. Se realizó también una lista de referencias de todos los artículos y revisiones pertinentes. Se hicieron búsquedas específicas en SIGLE (Sistema de Información de Literatura Gris en Europa - System for Information on Grey Literature in Europe), Science Citation Index y Social Sciences Citation Index para identificar estudios incluidos en otras publicaciones.

También se llevaron a cabo estrategias de búsqueda en los repositorios de Guías de Práctica Clínica (GPC) e informes de ET mencionados en la Sección 3.7 de Efectividad del presente documento.

Toda la información sobre la estrategia detallada de búsqueda en cada base de datos, los títulos obtenidos en las diferentes bases de datos, así como el cuadro resumen de la información obtenida se pone a disposición en el Anexo #2 y #4 de este documento, así como sus resultados se resumen en un diagrama de flujo PRISMA que se puede localizar en el Anexo #3.

La gestión documental relacionada con seguridad es la misma que la de la Sección 3.7 de Efectividad del presente documento. Asimismo las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

Tabla 17: Resultados de la selección de estudios identificados

Criterios de selección de los estudios	<p><u>Inclusión:</u> Estudios que cumplan estas características</p> <p>Población: Pacientes adultos con diagnóstico de EMRR</p> <p>Intervención: NTZ</p> <p>Comparación: Fingolimod y Alentuzumab</p> <p>Tipos de estudio: RS ECAs y revisiones narrativas de estudios pivotaes y análisis de efectos adversos</p> <p>Desenlaces de seguridad: leucoencefalopatía multifocal progresiva, falla hepática, cefalea, mareos, vómitos, náuseas, artralgia, infección del tracto urinario, nasofaringitis, escalofríos, fiebre, fatiga, urticaria, hipersensibilidad</p> <p><u>Exclusiones:</u> Se excluyeron las recaídas.</p>
Total de estudios seleccionados	<p><i>En total cumplieron los criterios de selección establecidos: 2 Revisiones sistemáticas (Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. [Review search date: September 2014]) (Pucci, Eugenio; Giuliani, Giorgio; Solari, Alessandra; Simi, Silvana; Minozzi, Silvia; Di Pietrantonj, Carlo; Galea, Ian. Review Group: Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group; Cochrane Database of Systematic Reviews; Edited/Substantively amended: 29 August 2011; New this issue., Database: Cochrane Database of Systematic Reviews) y la revisión narrativa de ECAs y Cohortes (Clerico, M., Artusi, C. A., Liberto, A. Di, Rolla, S., Bardina, V., Barbero, P. Durelli, L. (2017). Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. http://doi.org/10.1080/14740338.2017.1346082).</i></p>

3.8.3 Procedimientos seguidos para evaluación y síntesis de la evidencia encontrada

Para evaluación de la seguridad además de las RS y ECAs se buscaron estudios no aleatorizados y estudios clínicos fase IV, así como repositorios de información de agencias competentes y reconocidas. Se realizó la búsqueda de las RS (más detalles al respecto en los Anexos 2, 3 y 4). Las dos RS que aportaron información relevante y cumplieron con los criterios de inclusión sobre efectividad del NTZ en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR, con falla a la respuesta de adecuado control de la enfermedad con interferones de diverso tipo, no brindaron todos los datos deseados en términos de seguridad, por lo que fue necesario recurrir a otros estudios. Por este motivo se seleccionó una revisión narrativa que incluyó el análisis de los datos presentados en los estudios pivotaes de NTZ que en total son 5 estudios citado en la Tabla 18: Distribución relativa de la frecuencia de efectos adversos del NTZ según el estudio.

Para evaluar la calidad de la evidencia en términos de seguridad del NTZ el grupo utilizó la metodología GRADE, aplicando la plataforma de GRADEpro GDT (<http://gradepro.org>).

La revisión narrativa de Clérico et al 2017, no se evaluó usando ninguna de las herramientas disponibles dado que es una revisión narrativa. Para el uso de los datos se extrajeron los mismos de una tabla resumen de la frecuencia relativa (porcentajes), extraídos de los estudios pivotaes y otros sobre NTZ.

3.8.4 Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica.

La evidencia disponible actualmente sobre los tratamientos modificadores de la EMRR es autolimitada ya que está basada en estudios muy cortos de 24 a 36 meses para el análisis de seguridad, por lo tanto, la evidencia es muy débil también en cuanto a efectos adversos. (Tramacere, 2015) (Pucci, 2011) (Butler, 2015) (Clérico, 2017)

Esta carencia se refleja de manera evidente en el resultado de las Tablas GRADE sobre seguridad elaboradas para esta ET y que son producto del análisis del MAR de Tramacere del 2015. Los autores de dicha RS destacan que se reporta abandono del tratamiento para todos los medicamentos usados en su revisión, lo que incluye los analizados en este reporte.

En términos de la valoración del efecto en la suspensión del tratamiento debido a eventos adversos no se encontró beneficio de ningún medicamento en el resultado medido a 24 meses. Se consideraron las comparaciones directas e indirectas, así como el resultado del análisis en red combinado del MAR. (Tramacere, 2015) Tras el análisis de la evidencia de la Tabla Grade 6 que soporta la estimación de la seguridad de la tecnología de esta ET, disponibles en el Anexo 1 de este documento.

Resumen de hallazgos de la evidencia analizada de la “Sección 2.4 Marco de trabajo DECIDE EtD (evidencia para las decisiones)”:

- ✓ NTZ no presenta beneficio estadísticamente significativo en su comparación a placebo (RR 1.53 con IC 95% de 0.93 a 2.53), *con calidad de evidencia moderada*.
- ✓ Por su lado Fingolimod (RR 1.93 con IC 95% de 1.48 a 2.52) presenta un resultado estadísticamente significativo, pero a favor de control (placebo), *con calidad de la evidencia baja*.
- ✓ En el análisis en red combinado de evidencia directa e indirecta que compara NTZ con Fingolimod y *con calidad de la evidencia baja*, no se presenta beneficio estadísticamente significativo (RR 0.91 con IC 95% de 0.52 a 1.59).
- ✓ Alemtuzumab tampoco presenta beneficio estadísticamente significativo en su comparación a placebo (RR 0.72 con IC 95% de 0.32 a 1.61), *con calidad de evidencia baja*.
- ✓ En el análisis en red combinado de evidencia directa e indirecta que compara NTZ y Alemtuzumab, *con calidad de la evidencia baja*, no se presenta beneficio estadísticamente significativo (RR 0.47 con IC 95% de 0.18 a 1.21).

En términos de la medición del tamaño del efecto tampoco es posible ofrecer conclusiones debido a que no hay beneficios demostrados ni para la tecnología en estudio ni para los comparadores.

Respecto a mortalidad, el efecto adverso que compromete la vida del paciente sometido a tratamiento de NTZ es el desarrollo de LMP. En un estudio de seguimiento que incluyó 99.571 pacientes tratados con NTZ, se detectaron 54 pacientes que fueron positivos a los anticuerpos del JC antes del diagnóstico y se

estratificó el riesgo de la LMP, el cual disminuyó en pacientes con resultados negativos a la serología, con una incidencia estimada de 0.09 casos por 1,000 (IC 95% de 0 a 0.48). Los pacientes que fueron positivos a la serología para JCV, que habían tomado inmunosupresores antes del tratamiento con NTZ, y que habían recibido de 25 a 48 meses NTZ, tenían el más alto riesgo estimado de incidencia que fue de 11.1 casos por 1,000 (IC 95% de 8.3 a 14.5). (Bloomgren, 2012)

Otros eventos adversos del NTZ resultan ser menos amenazantes para la vida, A continuación, se presenta la distribución relativa de la frecuencia de efectos adversos del NTZ según estudio.

Tabla 18: Distribución relativa de la frecuencia de efectos adversos del NTZ según el estudio de Clerico y colaboradores 2017 (Clérico, 2017)

Efecto adverso	Frecuencia	Bibliografía
Incidencia global de efectos adversos graves	19% (Incluyendo recaídas) 18% 16% 2.6%	Estudio AFFIRM Estudio SENTINEL Estudio STRATA Estudio TOP
Infección grave*	3.2% 2.7% 4% 1.9%	Estudio AFFIRM Estudio SENTINEL Estudio STRATA Estudio TOP
Malignidades	<1% 1% 2% 0.5%	Estudio AFFIRM Estudio SENTINEL Estudio STRATA Estudio TOP
Fatiga	27%	Estudio AFFIRM
Reacciones de hipersensibilidad (relacionadas con la infusión) **	24%(4%) 24%(1.9%) 5% 0.5%(0.5%)	Estudio AFFIRM Estudio SENTINEL Estudio STRATA Estudio TOP
Desordenes gastrointestinales	2%	Estudio STRATA
Desordenes hepatobiliares	<1% <1%	Estudio AFFIRM Estudio SENTINEL
Daño hepático significativo	12 casos reportados	Antezana A. et al
Anticuerpos Natalizumab persistentes	6% 6% 3% 3%	Estudio AFFIRM Estudio SENTINEL Estudio STRATA Estudio TOP

Fuente: Adaptada de Clérico et al 2017. Esta tabla no incluye la LMP ni considera las recaídas como efecto adverso.

* Neumonía, uro sepsis y varias otras infecciones que abarcan la infección de quiste pilonidal, celulitis, infección febril, gastroenteritis, criptosporidiosis, diarrea, mononucleosis, osteomielitis, sinusitis, amigdalitis, Infección viral y apendicitis.

** Las reacciones de infusión se definen como cualquier evento que ocurrió dentro de las 2 h después del inicio de la infusión de 1 hora (Dolor de cabeza, urticaria generalizada, dermatitis alérgica, reacciones anafilácticas).

3.8.5 Discusión de los hallazgos de seguridad

Debido a la falencia de estudios de largo plazo, es necesario hacer un seguimiento de las cohortes de los estudios originales, hacer estudios de mediano y largo plazo para medir la seguridad de los distintos agentes y prestar especial vigilancia a los pacientes que se sometan a tratamientos modificadores de la EMRR. No es recomendable iniciar tratamiento con NTZ sin prueba serológica de JCV previa en ningún caso y todo paciente debe saber que los efectos adversos a largo plazo son desconocidos.

3.9 Impacto económico del uso de Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple resistente recurrente con falla terapéutica a tratamiento de primera línea basado en interferones

3.9.1. Metodología seguida en la EE

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) dispone en su Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de tres presentaciones de interferón beta 1 a y una de interferón beta 1 b para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple (EM). En los últimos años, se han recibido solicitudes de tratamiento con medicamentos de alto costo como Natalizumab y Fingolimod, en pacientes que han fallado al uso de los interferones disponibles.

Al momento de plantear la necesidad de una evaluación de tecnología sanitaria sobre las mejores opciones terapéuticas para pacientes con EMRR, no se contaba con un lineamiento claramente establecido para tratamientos de segunda línea para los pacientes con falla terapéutica a los interferones. Esta situación condujo a la generación de Recursos de Amparo, fenómeno social actualmente conocido como “judicialización de la salud”, en algunos de los casos en los que se negó el uso de otras opciones terapéuticas. Es criterio de la Dirección de Farmacoepidemiología que: “hay un grupo de pacientes que no necesariamente ameritan el tratamiento que solicitan, y que lo están recibiendo de acuerdo a la decisión de la Sala Constitucional”. Asimismo, dicha Dirección plantea que “un grupo de pacientes que lo necesitan podrían no estarlo recibiendo”.

Se ha considerado pertinente realizar un análisis económico para comparar la relación costo efectividad incremental entre la intervención (tratamiento con Natalizumab) y los comparadores (Fingolimod y Alemtuzumab). Esto debido a que fueron algunos de los medicamentos que demostraron un beneficio importante en las revisiones sistemáticas consideradas (Tramacere, 2015) (Pucci, 2011), y que el abordaje farmacológico de la EM es reconocido como *de alto costo*; todo con el fin de realizar un uso eficiente de los medicamentos disponibles en la seguridad social, mejorando el acceso oportuno a tratamientos efectivos y seguros.

Se realizó una revisión de las publicaciones de estudios costo-efectividad evaluando las terapias para EM vinculadas con esta ET, donde se ha evaluado el tratamiento con NTZ y diversos comparadores. Se documentan estudios con modelos muy complejos, con diversas aproximaciones metodológicas y variados horizontes temporales. Las publicaciones más antiguas no lo comparan con Fingolimod ni con Alemtuzumab, sino que lo comparan principalmente con interferones, con Glatiramer y terapia de soporte (Koeser 2013); (Ashley, 2011); (Bakhshai, 2010); (Earnshaw, 2009); (Chiao, 2009) (Gani, 2008) posteriormente hay publicaciones que incluyen Fingolimod (NICE, 2014) y en menor cantidad Alemtuzumab dentro de los comparadores (Koeser, 2013).

Con base en la revisión realizada de los estudios de costo-efectividad de la terapia para EM, se consideró que la mejor aproximación para hacer el análisis es a través de un modelo de Markov. En este caso, se realizó un modelo de Markov, para la evaluación económica de 3 estrategias de tratamiento en una cohorte hipotética de 50 pacientes diagnosticados con EMRR en Costa Rica. Dadas las limitaciones derivadas de extrapolar a largo plazo resultados de ensayos clínicos con horizontes temporales de alrededor de dos años, y que muchos de los modelos publicados son sumamente complejos, se consideró pertinente hacer un modelo simplificado, que incluyera las variables más relevantes desde la perspectiva de la CCSS.

Las intervenciones de atención incluidas en el modelo y que generaron costos son:

1. *Costo por atención, manejo de síntomas, seguimiento de la enfermedad.* Los costos incluidos son: consulta médica especializada en neurología (frecuencia según intervención), consulta de fisioterapia mensual, estudios de imágenes, exámenes de laboratorio.

2. *Costo por tratamiento de recaídas y otros medicamentos.* Los costos incluidos en este rubro son: costos generales de internamiento, consultas adicionales, estudios clínicos adicionales según desenlaces clínicos inesperados y medicamentos (principalmente corticos esteroides).
3. *Costo mensual por tratamiento farmacológico de inmunomoduladores de la enfermedad y la atención de sus efectos adversos.* Se incluyeron los rubros mencionados para las tres estrategias: Fingolimod, Alemtuzumab y Natalizumab, incluyendo los costos de administración y del seguimiento de los planes de minimización de riesgos correspondientes.

El curso clínico de la EMRR (por ejemplo, la progresión de la enfermedad y la recaída) se modeló en términos de la escala de estado de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, 1983):

1. EDSS 0.0-2.5: no o pocas limitaciones en la movilidad
2. EDSS 3.0-5.5: limitaciones moderadas en la movilidad
3. EDSS 6.0-7.5: ayuda para caminar o silla de ruedas
4. EDSS 8.0-9.5: restringido a la cama
5. Muerte (causas naturales o EDSS 10)
6. Recaída EDSS 0.0-2.5: recaída con un cambio en la discapacidad dentro de EDSS 0.0-2.5
7. Recaída EDSS 3.0-5.5: recaída con un cambio en la discapacidad dentro de EDSS 3.0-5.5

Las transiciones entre los estados de salud se asumieron en ciclos trimestrales. Debido a la dinámica, la actualización tecnológica para el tratamiento de esta enfermedad se asume con un horizonte temporal de 6 años para capturar los beneficios completos de la terapia inmunomoduladora. Los costos y los resultados se estimaron desde la perspectiva de la CCSS (prestador público de servicios de salud) y se descontaron al 5% por año durante el proceso de observación. Todos los costos se consideraron en dólares estadounidenses del 2016. (Ashley, 2011) (Earnshaw, 2009) (Chiao, 2009) (Gani, 2008) (O'Day, 2015)

La historia de progresión de la enfermedad bajo el tratamiento inmunomodulador, la eficacia clínica de las terapias de EM y la mortalidad, se obtuvieron de la literatura consultada con resultados de evaluaciones económicas (Earnshaw, 2009) (Gani, 2008) (NICE, 2014).

Los costos de eventos adversos por el uso de los medicamentos y uso de los recursos sanitarios se obtuvieron de la literatura publicada (Ashley, 2011) (NICE, 2014), documentación de la CCSS (Modelo Tarifario Institucional del Segundo Semestre, 2016), por consulta a expertos y a especialistas en neurología (Pastor, 2017).

El modelo calculó los siguientes resultados: número promedio de años en EDSS 0.0-5.5; número promedio de años libres de recaída, número de recaídas, número de recaídas graves y años de vida ganados. Costos totales y costos por componente (es decir, costo de terapia inmunomoduladora, costos médicos relacionados con la EM y la relación costo-efectividad incremental que compara el tratamiento de los síntomas de cada intervención con el manejo de los síntomas combinado con cada una de las 3 terapias inmunomoduladoras).

Los parámetros del modelo fueron variados en los análisis de sensibilidad. Se adoptaron una serie de supuestos para el modelo de cohorte poblacional de base:

1. Se incluyeron solo pacientes mayores de 25 años
2. La mayoría de los pacientes encuestados se encontraban en los estados de salud EDSS EDSS <5.5, que representa a los pacientes con EMRR elegibles para la terapia inmunomoduladora.

3. El 100% de los pacientes comenzaron en EDSS 0.0-2.5 estado de salud.
4. El momento en que los pacientes se transformaron de EMRR (caracterizada por recaídas claramente definidas con recuperación al menos parcial de los casos y ausencia de progresión de la enfermedad entre las recaídas) a SPMS (caracterizada por recaídas y citas menos frecuentes que empiezan a progresar Incluso entre recaídas) no se especificó en el modelo, ya que el momento exacto en que se produce esta transformación no está claramente definido. El modelo supuso que esta transformación tuvo lugar entre EDSS 3.0-5.5.
5. El modelo supuso que las recaídas ocurrieron solamente en pacientes en los estados de salud de EDSS más bajos (EDSS 0.0-5.5)
6. La tasa de progresión de la enfermedad aumentó según lo publicado en la literatura bajo los efectos de cada tratamiento específico. (Tramacere, 2015), (Ashley, 2011), (Earnshaw, 2009), (Gani, 2008), (O'Day, 2011), (NICE, 2014).
7. El modelo suponía que la conmutación entre las terapias inmunomoduladoras no era posible. A los pacientes que suspendieron la terapia inmunomoduladora se les asignaron las probabilidades de transición para la recaída y la progresión de la enfermedad utilizada en el brazo de tratamiento de los síntomas. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento no se les permitió reiniciar el tratamiento.
8. En el caso de las terapias con NTZ y con Fingolimod, se parte del supuesto que los pacientes reciben el tratamiento desde el momento que ingresan en el modelo hasta la progresión de la enfermedad. En el caso del tratamiento con Alemtuzumab se parte del supuesto que todos los pacientes reciben 5 dosis el primer año (una dosis cada día durante 5 días consecutivos) y 3 dosis (en días consecutivos) el segundo año, sin nuevas dosis en el tiempo, independientemente de la evolución.
9. El modelo asumió que las puntuaciones de EDSS por fallo terapéutico no mejoran con el tiempo; Por lo tanto, los pacientes pasaron al siguiente estado de salud más grave, que corresponde a una progresión en la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, EDSS 0,0-2,5 a EDSS 3,0-5,5).
10. Se asumió que la mortalidad debida a la EM se produjo sólo después de que los pacientes habían progresado en todos los estados de salud del EDSS.
11. Los efectos del tratamiento asociados con las terapias inmunomoduladoras se estimaron ajustando - mediante una reducción porcentual- las probabilidades de recaída y progresión de la enfermedad utilizada en el brazo de manejo de síntomas del modelo.
12. La recaída y las tasas de progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo se obtuvieron a partir de ensayos clínicos aleatorios (Kruzke, Tramacere 2015) (Ashley, 2011) (O'Day, 2011) (NICE, 2014)
13. La utilidad para calcular los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) se estimó considerando los valores establecidos en estudios publicados para el estadio de salud del EDSS correspondiente. (Earnshaw, 2009),

En el Anexo 9 de este informe se encuentra el informe completo de la Evaluación Económica.

3.9.2. Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica (anexo 3)

Una vez corrido el modelo, se ha encontrado que en una cohorte hipotética de 50 pacientes, según los datos respecto a la evolución natural de la EM, se esperaría que en un lapso de 6 años todos los pacientes hayan tenido progresión de su enfermedad, con un total de 267 exacerbaciones esperadas (85 de las cuales serían graves). Considerando la evolución natural de la enfermedad, se esperaría en este caso base tener 28,44 años de vida ajustados por calidad ganados (AVAC).

El coste basal de manejo de la enfermedad con tratamiento de primera línea es de alrededor de US\$4.356 por paciente por año. Considerando un horizonte temporal de 6 años y una tasa de descuento del 5%, dar el manejo de la enfermedad a la cohorte hipotética inicial de 50 pacientes, tendría un costo de US \$687 537,78.

En ese mismo periodo de 6 años, se estima que se requiere una inversión total de \$12 256 644,20 para dar tratamiento con Natalizumab, \$7 445 919,90 para dar tratamiento con Fingolimod y \$6 017 667,17 para dar tratamiento con Alemtuzumab a la cohorte hipotética de 50 pacientes.

Considerando estos datos, se ha estimado que se requiere invertir \$87 243,79 en tratamiento con Natalizumab para evitar una exacerbación, \$86 434,21 en tratamiento con Fingolimod para evitar una exacerbación y \$25 659,20 en tratamiento con Alemtuzumab para prevenir una exacerbación.

Al considerar los años de vida ajustados por calidad ganados, se ha estimado que es necesario invertir \$405 140,01 en tratamiento con Natalizumab para ganar un AVAC; en el caso de Fingolimod, sería necesario invertir \$247 579,56 por AVAC ganado; en el caso del Alemtuzumab, la inversión requerida por AVAC ganado es \$205 645,50.

Considerando la información encontrada respecto a la eficacia de NTZ y sus dos comparadores (Fingolimod y Alemtuzumab) a dos años plazo, extrapolada a un horizonte temporal mayor, se esperaría que en esos mismos seis años se presenten las cantidades de exacerbaciones y se ganen por progresión la cantidad de años descritos en las siguientes Tablas.

TABLA No. 19: Cantidad de recaídas esperadas en los pacientes que reciben tratamiento con Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab, en una cohorte hipotética de 50 pacientes seguida 6 años, con base en los datos disponibles sobre eficacia de los medicamentos

	Natalizumab	Fingolimod	Alemtuzumab	Caso base ^a
Exacerbaciones	160	204	80	267
Exacerbaciones graves	51	62	37	85

^a El caso base se establece a partir de suspender el tratamiento con interferón por la ausencia de respuesta terapéutica e iniciar el tratamiento con los medicamentos de segunda línea.

FUENTE: Modelo de Markov

TABLA No. 20: Años de vida y años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados en los pacientes que reciben tratamiento con Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab, en una cohorte hipotética de 50 pacientes seguida 6 años, con base en los datos disponibles sobre eficacia de los medicamentos

	Natalizumab	Fingolimod	Alemtuzumab	Caso base ^a
Años de vida ganados	36.71	36.50	35.51	34.51
Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	30.25	30.07	29.26	28.44

^a El caso base se establece a partir de suspender el tratamiento con interferón por la ausencia de respuesta terapéutica e iniciar el tratamiento con los medicamentos de segunda línea.

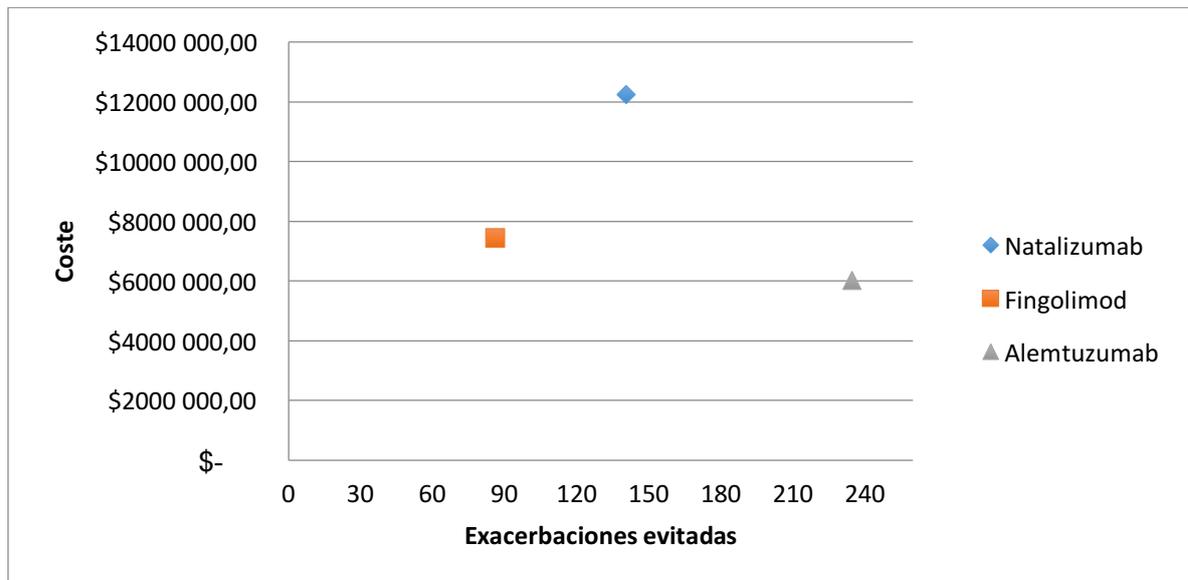
FUENTE: Modelo de Markov

TABLA No. 21: Coste por recaída evitada en USD

	COSTE	RECAÍDAS EVITADAS	COSTE POR BROTE EVITADO
Natalizumab	\$12 256 644,20	140	\$87 243,79
Fingolimod	\$7 445 919,90	86	\$86 434,21
Alemtuzumab	\$6 017 667,17	235	\$25 659,20

FUENTE: Modelo de Markov

Gráfico 1: Coste por recaída evitada para Natalizumab y los comparadores



FUENTE: Modelo de Markov

TABLA No. 22: Coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC-QALY) ganado en USD para Natalizumab y los comparadores

	COSTE	AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR CALIDAD	COSTE POR AVAC
Natalizumab	\$12 256 644,20	30,25286067	\$405 140,01
Fingolimod	\$7 445 919,90	30,07485702	\$247 579,56
Alemtuzumab	\$6 017 667,17	29,26233336	\$205 645,50

Fuente: Modelo de Markov

Gráfico 2: Coste por año de vida ganado para Natalizumab y los comparadores

Gráfico 1: Coste por año de vida ganado para Natalizumab y los comparadores

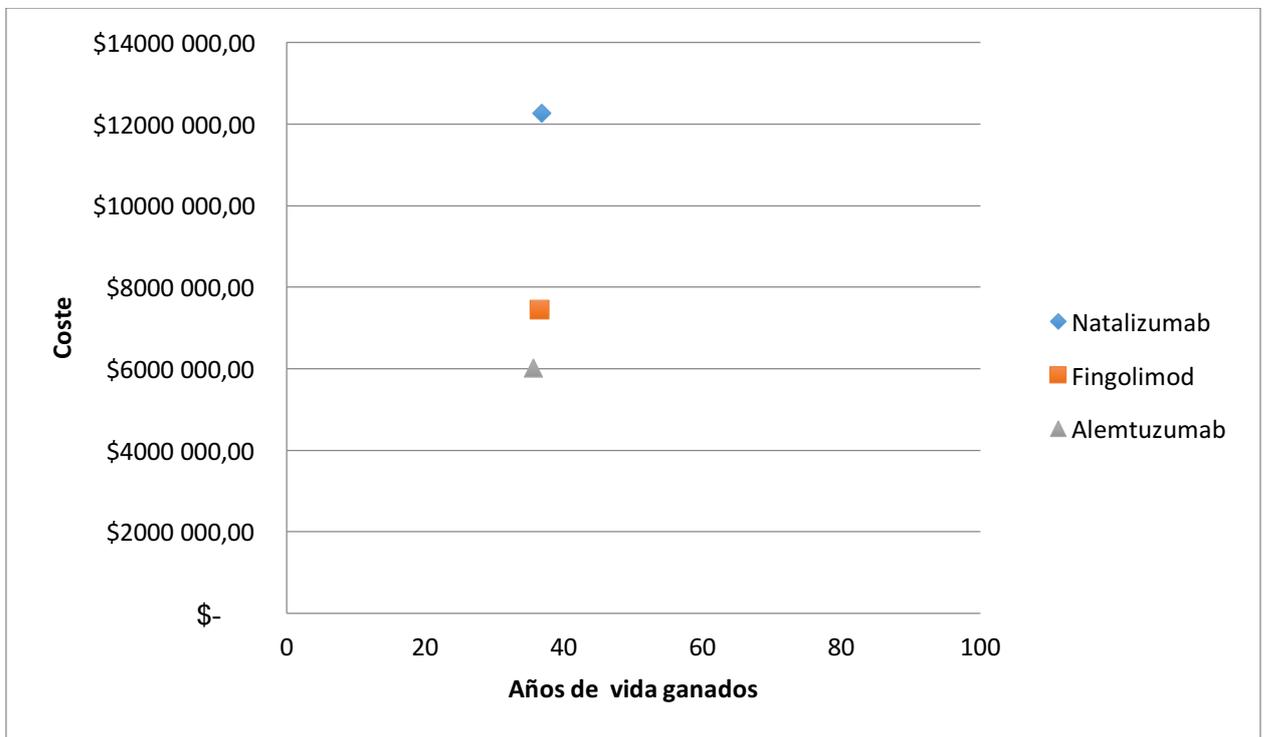
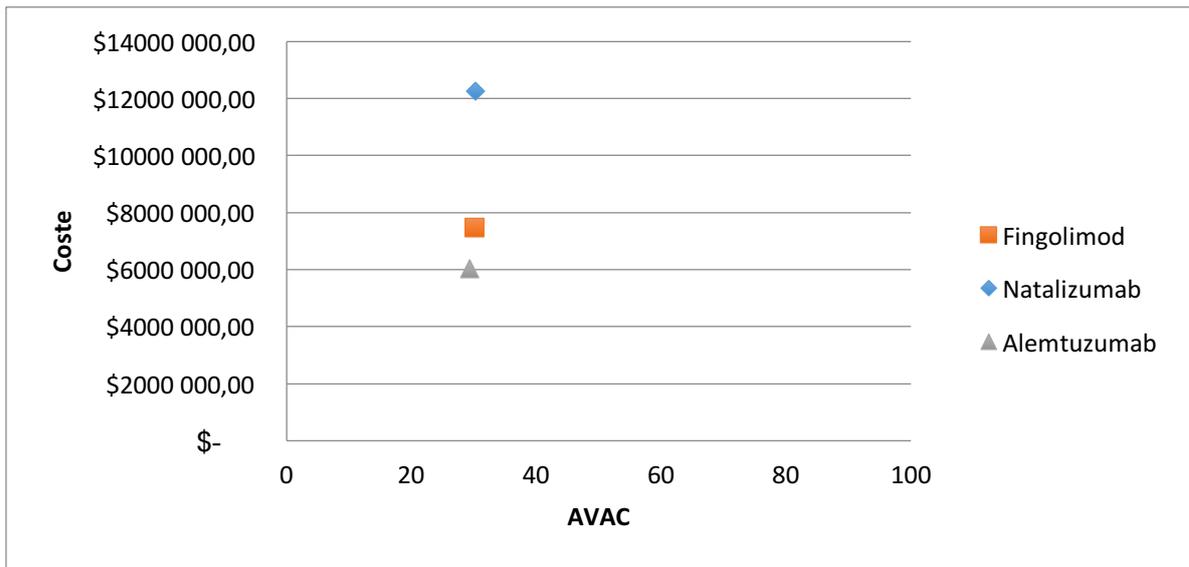


Gráfico 3: Coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para Natalizumab y los comparadores



Fuente: Modelo de Markov

Análisis de sensibilidad

En los análisis de sensibilidad realizados, uno de los principales modificadores del resultado del modelo es el precio del medicamento. En el caso de NTZ variaciones aumentando o disminuyendo su precio en un 20% no cambia en forma relevante los resultados, sigue siendo la alternativa menos eficiente. Si embargo, en el caso de Fingolimod el disminuir un 20% su precio, hace que sea más costoefectivo que Alemtuzumab. En el caso del Alemtuzumab un aumento del 20% en el precio, hace que deje de ser la alternativa más eficiente, siendo desplazado por Fingolimod.

Otros escenarios explorados en los análisis de sensibilidad, como valor asignado a la utilidad de los estados, inclusión o no de manejo de las reacciones adversas, no varía en forma importante los resultados del modelo.

3.9.3. Discusión del impacto económico

Como ya se conocía, dar terapia de segunda línea a los pacientes con esclerosis múltiple implica una inversión importante de recursos para el sistema de seguridad social costarricense. Según datos revisados en la literatura publicada, la información sobre costo efectividad tiende a favorecer al NTZ cuando este se ha comparado con Fingolimod (O'Day, 2015) (O'Day, 2011). Respecto al Alemtuzumab, en la revisión que se hizo de publicaciones de evaluaciones económicas, los resultados tienden a favorecer esta alternativa cuando la comparan tanto con Fingolimod como con NTZ (NICE, 2014).

Aunque en general no existe consenso respecto al umbral de costo efectividad, se ha venido aceptando la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de definir este umbral entre una y tres veces el PIB per cápita del país (El Médico Interactivo, 2016) aunque recientemente se han planteado cambios en estas recomendaciones y según consta en el sitio de la OMS (Cost effectiveness and strategic planning) (WHO-CHOICE, 2015). En este momento se están trabajando herramientas y recomendaciones para los países basadas en información a nivel regional.

Ninguna de las intervenciones evaluadas se puede considerar como eficiente si se considera que el costo es superior a US \$ 30.000.00 lo que corresponde la razón de tres veces el ingreso per cápita del país en este caso del año 2015 desde el punto de vista farmacoeconómico ya que en el mejor de los casos se requiere invertir más de \$200 000 por AVAC ganado. (WHO-CHOICE, 2015).

Al considerar las exacerbaciones (brotes) evitadas, Alemtuzumab se perfila como una alternativa terapéutica más eficiente que Natalizumab y Fingolimod, lo que es consistente con la recomendación realizada por el NICE de Inglaterra (NICE, 2014).

Dado lo complejo del comportamiento clínico de la EM, el modelo realizado, resulta ser una extrema simplificación de la condición y se está asumiendo que los costos generales del manejo de la enfermedad serán los mismos con cualquiera de las alternativas terapéuticas comparadas.

Estos datos deben interpretarse con cautela, dado que Alemtuzumab es la molécula de más reciente introducción al mercado y, como se ha mencionado en varios apartados del presente informe, una limitante importante para la realización del presente trabajo, ha sido el periodo de tiempo tan corto en el que se han estudiado los medicamentos, que genera mucha incertidumbre respecto a la efectividad terapéutica en el largo plazo y principalmente, respecto a la seguridad a largo plazo de las intervenciones estudiadas.

Es importante considerar que el análisis del impacto presupuestario (Pastor, 2017) también tiende a favorecer al Alemtuzumab y en segundo lugar al Fingolimod, lo que refuerza la tesis que los comparadores se perfilan como mejores alternativas para apoyar en la CCSS con respecto al NTZ.

En general, los estudios económicos consultados se han realizado en poblaciones diferentes, con perspectivas diferentes, pero los datos sobre eficacia y seguridad se obtienen por lo general de las mismas fuentes: los ensayos clínicos pivotaes realizados para los diferentes medicamentos (Koeser, 2013) (Ashley, 2011) (Bakhshai, 2010) (Earnshaw, 2009) (Chiao, 2009) (Gani, 2008) (O'Day, 2015) (O'Day, 2011) (NICE, 2014).

3.10 Aspectos éticos relacionados con el uso de Natalizumab en la EMRR con falla terapéutica a tratamiento de primera línea basado en interferones

3.10 1. Procedimientos seguidos para la obtención de información

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y en las GPCs antes seleccionadas, de información relevante para los aspectos éticos, organizacionales y sociales relacionados con la adopción de la tecnología NTZ, la EMRR y sus efectos en los pacientes. Además, se realizaron consultas con expertos en el ámbito de la bioética, la comercialización del producto y la organización de los servicios de salud. Asimismo se utilizó la plataforma FormSite para realizar una encuesta a especialistas en neurología en conjunto con la División de Farmacoepidemiología de la CCSS. (Ver Anexo 8)

Por diversas razones de privacidad, tanto en el caso de los agentes comercializadores de medicamentos en la Región Centroamericana y del Caribe, como en el caso de funcionarios gubernamentales de la Defensoría de los Habitantes y de la CCSS, mantendremos el anonimato de las fuentes de expertos consultados en estos casos y nos limitaremos a brindar los aportes de información y criterios que se han considerado relevantes.

Respecto a la búsqueda de información en bases de datos, se tuvo acceso a un reducido número de publicaciones que recogen estos aspectos relacionados con ética, organización y sociedad en los que fundamentar el análisis de esta ET; se eligieron las siguientes fuentes de información como las más relevantes:

- La publicación **“Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple”** producida en Cataluña, España, en el 2012 (AIAQS, 2012), por su consistencia metodológica y claridad en el manejo de la evidencia, aunque está en su límite de validez temporal (5 años). Este instrumento, por su importancia, ha sido evaluado por el equipo de trabajo de esta ET utilizando el instrumento AGREE (COLABORACION AGREE, 2009) obteniendo un 97%. Debido a que los autores realizaron 3 grupos focales para la generación de evidencia sobre los pacientes de EMRR y sus cuidadores en la Unidad de Neuroinmunología Clínica del Hospital Vall d’Hebron; en el Hospital de Día de la FEM; y en el UNiC del Hospital Vall, todos estos centros de salud en la región de Cataluña, España. El estudio cualitativo que generó esta GPC se derivó de los mencionados grupos focales que fueron moderados por una persona experta en la técnica que siguió un guion elaborado a partir de las sugerencias del equipo coordinador y coordinadores del equipo clínico de dicha publicación.
- La publicación **“GRADE guías de equidad 1: equidad en salud en el desarrollo de guías - Introducción y fundamentos”** (Welch, 2017), que se trata de un artículo que presenta la lógica y los métodos para considerar explícitamente el concepto de equidad en salud dentro de la metodología GRADE de recomendaciones de evaluación, desarrollo y valoración de la evidencia, a modo de enfoque general para el desarrollo de guías clínicas, toma de decisiones y formulación de recomendaciones en el ámbito de la salud pública y los sistemas de salud.
- La publicación **“Aceptación del riesgo en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Natalizumab”** (Tur, 2013), cuyo objetivo fue investigar la capacidad de los pacientes tratados con NTZ para asumir riesgos asociados al tratamiento y los factores implicados en dicha aceptación del riesgo. Los autores reunieron un total de 185 pacientes, 114 pacientes con tratamiento de NTZ a partir de julio de 2011 y llevaron a cabo una encuesta exhaustiva y sistematizada. Se obtuvieron las puntuaciones de

percepción de la gravedad de la enfermedad, las puntuaciones de los rasgos de personalidad y las puntuaciones de aceptación del riesgo (RAS), de modo que el RAS más alto indicó mayor aceptación del riesgo. Se registró el estado del virus JC (JCV +/-), la inmunosupresión previa, la duración del tratamiento con NTZ y las características clínicas. Los pacientes con NTZ fueron divididos en subgrupos (ordenados de la A a la E), dependiendo de su riesgo individual de tener LMP. Unos 22 pacientes de EM con fármacos de primera línea actuaron como controles.

- La publicación “Recibir y proporcionar apoyo en parejas que se ocupan de la esclerosis múltiple: Un estudio diario usando una perspectiva de equidad” (Kleiboer, 2006), que se trata de un estudio que examinó los efectos de los intercambios diarios de apoyo en las parejas que se enfrentan a la EM. Se examinaron dos aspectos: el desequilibrio entre el apoyo recibido y el prestado y la medida en que los intercambios recíprocos de apoyo recibido y proporcionado se asocian con el bienestar al final del día (estado de ánimo positivo y negativo y autoestima). Guiado por la teoría de la equidad, este estudio agrupó a 61 pacientes y sus parejas, los que llenaron cuestionarios sobre características demográficas y relacionadas con la enfermedad y posteriormente completaron diarios informatizados por día durante 14 días. Al final de cada día, ambos compañeros completaron diarios sobre el estado de ánimo al final del día, autoestima, recibieron y proporcionaron apoyo emocional e instrumental, y varias variables de control (molestias diarias y síntomas relacionados con la EM para los pacientes).

- El estudio “Dilemas en la toma de decisiones para la Discontinuación del Tratamiento Modificador de la Enfermedad Prolongado para la Esclerosis Múltiple” (Butler, 2015) realizó una revisión sistemática para examinar las consecuencias a largo plazo de la suspensión del tratamiento modificador de la enfermedad para la EM, mediante el examen de los beneficios y los daños a largo plazo, así como las razones de la interrupción del tratamiento. Los autores también examinaron la evidencia de los valores, creencias y preferencias de las personas con respecto a la interrupción del tratamiento. Para llevar a cabo este estudio dos investigadores examinaron resúmenes y textos completos de las referencias identificadas como elegibles, de acuerdo a los criterios establecidos. Los estudios seleccionados incluyeron estudios de más de 3 años que examinaron los tratamientos de largo plazo aprobados por la FDA en comparación con placebo, otros tratamientos activos para EM o sin tratamiento de largo plazo para adultos con síndrome clínicamente aislado o EM en servicios ambulatorios con resultados centrados en el paciente. Se excluyeron los estudios de mitoxantrona, ya que tiene una dosis máxima de por vida. Se extrajeron los datos, se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios individuales y se evaluó la fuerza del cuerpo de evidencia para cada comparación y resultado. También se evaluaron, utilizando métodos determinados, estudios de cualquier diseño que examinaran las actitudes, valores y preferencias de los individuos para discontinuar tratamientos y estados de salud, o factores y procesos que los pacientes con EM y los clínicos usan en la toma de decisiones compartida. De este modo se identificaron 27 estudios únicos con información de interrupción: 16 de ellos contenían información completa para permitir un análisis completo de los beneficios y daños a largo plazo. La evidencia fue insuficiente para los beneficios a largo plazo de los tratamientos para pacientes con EM secundaria progresiva y la mayoría de los resultados para los pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR).

Para esta sección, debido a la naturaleza de la evidencia seleccionada, se debe tener en cuenta que todos los comentarios y recomendaciones tienen un nivel de evidencia bajo.

3.10.2. Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica.

Como principales hallazgos se destacan los siguientes:

- Necesidad de realizar decisiones compartidas con los pacientes por parte del equipo de salud en la atención de la EMRR, en el que el paciente informado, junto a su núcleo de apoyo, pueda

tener una participación activa y colaboradora y pueda, además, participar activamente en la toma de decisiones, tanto del tratamiento como del seguimiento de la enfermedad. En este mismo sentido, y debido a que existen diversas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la EMRR, el paciente debería tener la oportunidad de participar proactivamente en la selección, especialmente tratándose de un tratamiento que puede llegar a ser muy prolongado. (Butler, 2015) (AIAQS, 2012)

- Debido al grado de complejidad de la EM en tiempo y presentación, así como a los efectos discapacitantes de la enfermedad, es oportuno contar con una guía amigable para pacientes que sirva de fuente de información para los diversos aspectos y complicaciones de la enfermedad y sus alternativas terapéuticas. (Consulta con expertos, 2017) (AIAQS, 2012)
- Ante el riesgo de desarrollar LMP, a pesar incluso de la realización previa del análisis serológico del JCV, en aquellos pacientes sometidos a tratamiento de NTZ, se debe recurrir a un consentimiento informado sistematizado, claro y por escrito de los efectos adversos que puede producir NTZ en general, y muy especialmente, en términos de la posibilidad de desarrollar LMP o síntomas de hepatotoxicidad. Retomar este consentimiento informado tras la dosis 24 de NTZ puede ser crucial. (EMA, 2017) (AIAQS, 2012) (Tur, 2013) (FDA, 2017)
- Existe evidencia sobre la predilección de los pacientes de cómo debe ser conducido y comunicado el diagnóstico de la EM. Se debe tomar en cuenta que en los estadios tempranos de la enfermedad, llegar a un diagnóstico claro puede presentar serias dificultades y hay variaciones en las técnicas y decisiones clínicas a seguir, por lo tanto, los pacientes están expuestos a grandes niveles de incertidumbre y pueden llegar a pensar que están frente a una enfermedad incurable o mortal. Los profesionales en salud que intervengan en estos procesos deben tratar de disminuir en todo lo posible este lapso de sufrimiento debido a la incertidumbre, alcanzando el diagnóstico más precoz posible. En este sentido el uso de la RM tiende a ser un instrumento útil en el proceso diagnóstico, ya que lo acelera y aclara. A la hora de informar el diagnóstico al paciente se debe recurrir a un lenguaje claro, llano y directo, recurrir también a proporcionar información específica de qué puede el paciente esperar en términos de pronóstico. Incluir familiares y brindar alternativas de apoyo como grupos de pacientes organizados puede dar buenos resultados. (AIAQS, 2012)
- Por diversas fuentes, tanto de comercialización de medicamentos como de administradores de servicios de salud y médicos especialistas, se ha obtenido la versión de que el NTZ se está dejando de comercializar en varios países de la región. Este hallazgo puede tener implicaciones éticas importantes en varios niveles. El desabastecimiento de un medicamento de uso prolongado como este puede causar serias implicaciones para pacientes y sistemas de salud. Súmese el hecho de que en varios países de la región era la compañía la que proveía el análisis de laboratorio para determinar la seropositividad al JCV. En caso de que esta situación de desabastecimiento se confirme, es un imperativo ético informar apropiadamente tanto a pacientes como a todos los profesionales sanitarios que intervengan en el manejo de la EM para desconsiderar NTZ como una alternativa terapéutica viable. (Consulta con expertos, 2017)

3.10.3 Discusión sobre las implicaciones éticas del uso del medicamento

El compendio de información disponible para discutir sobre las implicaciones éticas del uso de NTZ es limitado, sin embargo, sí se logró acceder a valiosos estudios que aportan información crítica que, aunque de calidad baja, por tratarse de estudios observacionales, puede mejorar el proceso de conducción terapéutica y toma de decisiones, especialmente desde la perspectiva de derechos y valores del paciente.

En primera instancia, es responsabilidad de los administradores de los sistemas sanitarios de la región aclarar los problemas de comercialización de NTZ antes mencionados, para considerar si este medicamento es una opción viable.

Por otra parte, tras el análisis de la literatura seleccionada para esta sección, nos encontramos con una serie de elementos que atañen a la participación de los pacientes en la toma de decisiones clínicas en el escenario de elegir NTZ como tratamiento de segunda línea para los pacientes de EMRR. Este no es un asunto nuevo o inexplorado y ha cobrado especial relevancia tras la penetración de la medicina basada en la evidencia que da, a los valores del paciente, una importancia fundamental. A modo de ilustración, queremos citar a JP Devereaux en el estudio sobre las diferencias entre las perspectivas de los médicos y los pacientes en el ámbito de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular publicado en el BMJ (Devereaux, 2001), en el que encuentra que los pacientes con alto riesgo de fibrilación auricular pusieron más valor en la prevención del accidente cerebrovascular y menos valor para evitar el sangrado que los médicos que trataban a los pacientes con fibrilación auricular. A modo de conclusión argumentó que las opiniones de cada paciente deben ser consideradas cuando se toman decisiones sobre el tratamiento antitrombótico para las personas con fibrilación auricular. En general, y cada día más, el trato, la información y el manejo del consentimiento informado son temas cruciales para valorar la calidad de la atención médica, tan importante como las decisiones clínicas basadas en la mejor evidencia disponible.

En este sentido, la posibilidad de proporcionar un diagnóstico precoz a los pacientes de EM y de comunicar adecuadamente el diagnóstico, son elementos altamente valorados por los pacientes en los estudios citados y ampliamente abordados por los bioeticistas. Se suman todos aquellos instrumentos que tienen el propósito de brindar información, orientación y apoyo a los pacientes, sus cuidadores y familiares, que van desde guías didácticas hasta grupos organizados.

Se hizo mención anteriormente, sin embargo, es necesario insistir en que el uso adecuado del consentimiento informado en las diversas instancias del tratamiento es un instrumento indispensable en esta materia, como parte de las decisiones compartidas. En añadidura, debido que la esclerosis múltiple se puede presentar en pacientes con otras comorbilidades o condiciones, o incluso, en casos extremos llegar a producir un grado de discapacidad de pérdida de la autonomía, se debe tomar en cuenta que el uso del consentimiento informado para la administración de la tecnología, así como los otros escenarios de suministro de información ya mencionados en esta sección, deberán realizarse con los familiares encargados del paciente.

Ante la valoración de los riesgos y beneficios de la adopción del NTZ como tratamiento de segunda línea ante la falla terapéutica de los interferones, en términos de los aspectos éticos involucrados en esta decisión, es relevante el manejo del riesgo de desarrollar LMP, a pesar incluso de la realización previa del análisis serológico del JCV, en aquellos pacientes sometidos a tratamiento de NTZ. Por este motivo es necesario recurrir a un consentimiento informado sistematizado, claro y por escrito de los efectos adversos que puede producir NTZ en general, y muy especialmente, en términos de la posibilidad de desarrollar LMP o síntomas de hepatotoxicidad. Tomar criterio del paciente ante esta situación y contar con alternativas terapéuticas al NTZ en caso de que este medicamento sea adoptado como opción de tratamiento, es una necesidad.

Asimismo, en términos de la administración de NTZ se debe contar con instalaciones equipadas y habilitada para el manejo de potenciales reacciones adversas, al igual que un equipo médico capacitado para el manejo de estas eventualidades. Tómese en cuenta que la facilidad de acceso a los servicios de salud involucrados en el proceso se verán afectados si el paciente proviene de zonas geográficamente alejadas de los centros del primer nivel de atención, donde se suelen administrar estos fármacos en el sistema de salud de Costa Rica. Dados los efectos adversos de la tecnología en análisis, se debe invertir en la capacitación del personal médico que maneja los pacientes con EMRR, lo ideal es que cada país cuente con un programa que funcione como el TOUCH de Biogen, en donde se capacite y se establezcan requisitos para poder acceder al uso, venta y prescripción de Natalizumab.

En la Sección anterior 3.9 “Impacto Económico”, se hace mención a la recomendación de la OMS de considerar como costo efectivas aquellas intervenciones con una razón costo efectividad incremental menor a una vez el PIB per cápita por año de vida ganado ajustado por calidad, y no financiar, por no ser costo efectivas, aquellas intervenciones que superen más de tres veces el PIB per cápita (Cost effectiveness and strategic planning) (WHO-CHOICE, 2015). En este punto se plantea una disyuntiva ético social de si el prestador de servicios de salud debe o no ofrecer una alternativa de segunda línea, aunque los estudios de costo efectividad no favorezcan claramente a ninguna de las alternativas analizadas, especialmente haciendo referencia al criterio de la OMS. En esta discusión surge un criterio muy claro por parte de los expertos en ética de que la población de pacientes de EM, ante la falla terapéutica de los interferones, debe contar con alternativas eficaces de tratamiento por parte del proveedor de servicios, ante la realidad de que no se puede dejar en estado de desprotección y sin atención adecuada a aquellos pacientes que ven, durante muchos años, deteriorarse su calidad de vida a causa de la enfermedad. Si hay alternativas que demuestren valor terapéutico en el escenario presentado es un imperativo ético brindar el tratamiento a pesar de su costo, haciendo a su vez los esfuerzos necesarios de negociación, administración y análisis de beneficios para proteger la sostenibilidad del sistema de salud de manera integral.

Se debe tomar en cuenta que al cierre de la búsqueda de esta ET, no se dispuso de estudios que superaran el plazo de los dos años, por lo que hay una evidente carencia de información consistente a un plazo mayor, lo que es deseable para la toma de decisiones. Sin embargo, a mediados del 2017 surge un estudio a cinco años sobre la efectividad de Alemtuzumab (Havrdova, 2017), el que supera la barrera mencionada de la existencia de estudios de corto plazo y cuyos resultados apoyan también la adopción del comparador.

3.11 Aspectos organizacionales relacionados con la adopción de la tecnología

3.11.1 Procedimientos seguidos para la obtención de información

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y en las GPCs antes seleccionadas, de información relevante para los aspectos organizacionales y sociales relacionados con la adopción de la tecnología NTZ, la EMRR y sus efectos en los pacientes. Además, se realizaron consultas con expertos en el campo de la comercialización del producto y la organización de los servicios de salud, utilizándose la plataforma FormSite para realizar encuestas. (Ver Anexo 8)

Por diversas razones de privacidad, tanto en el caso de los agentes comercializadores de medicamentos en la Región Centroamericana y del Caribe, como en el caso de funcionarios gubernamentales de la Defensoría de los Habitantes y de la CCSS, mantendremos el anonimato de las fuentes de expertos en estos casos y nos limitaremos a brindar los aportes de información y criterio aportados.

Respecto a la búsqueda de información en bases de datos, se tuvo acceso a un reducido número de publicaciones que recogen estos aspectos relacionados con organización y sociedad en los que fundamentar el análisis de esta ET; se eligieron las siguientes fuentes de información como las más relevantes:

- La publicación **“Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple”** producida en Cataluña, España, en el 2012 (AIAQS, 2012).
- La publicación **“Aceptación del riesgo en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Natalizumab”** (Tur, 2013).
- El estudio **“Dilemas en la toma de decisiones para la Discontinuación del Tratamiento Modificador de la Enfermedad Prolongado para la Esclerosis Múltiple”** (Butler, 2015).

Para esta sección, debido a la naturaleza de la evidencia seleccionada, se debe tener en cuenta que todos los comentarios y recomendaciones tienen un nivel de evidencia bajo.

3.11.2 Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica.

Como principales hallazgos se destacan los siguientes:

- Es muy importante contar con una competente capacitación de todo el personal sanitario que interviene en el manejo de la EMRR y en la administración del NTZ (Ver apartado “Prescripción del medicamento” de la Sección 3.6: La tecnología y sus características, de este documento). Los efectos adversos tales como LMP y falla renal y la necesidad de respetar protocolos en la administración de cada dosis del medicamento, hacen del NTZ un fármaco complejo y de uso delicado. Por ejemplo, en ciertos países como en Estados Unidos, sólo tienen acceso al uso de Tysabri los médicos, farmacias, centros de infusión y pacientes que cumplen con los requisitos del TOUCH (Tysabri Outreach Unified Commitment to Health) y que están registrados en su programa. Este programa funciona como un modelo de distribución restringida y sus requisitos sirven para asegurar que tanto el personal médico como el paciente están informados y conscientes de los riesgos del uso del medicamento y de sus beneficios. Por esta razón, y debido a que es necesaria una infraestructura óptima para la correcta administración del NTZ, es que los países incluidos en esta ET deben prever recursos para invertir en este aspecto y garantizar una práctica clínica de excelencia. Inclúyase en este apartado el necesario análisis serológico de JCV previo a la administración del NTZ cuyo costo varía entre los países de la región y va desde los \$500 US hasta los \$1000 US (Hutchinson 2007) (DynaMed, 2017) (Consulta con expertos, 2017)
- Concatenado al hallazgo anterior, se debe mencionar la necesidad de contar con un proveedor estable del medicamento para poder hacer una administración adecuada a los pacientes y que la preparación y planeamiento institucional en los que se debe invertir tenga sentido. (Consulta con expertos, 2017)
- Por las características del diagnóstico, evolución y tratamiento de la EM, y en la misma línea de los dos hallazgos anteriormente citados, el acceso oportuno a RM es crucial. Este tipo de tecnología no es tan accesible en la región y su costo puede tener implicaciones importantes en el aspecto de costo efectividad del medicamento. (Consulta con expertos, 2017) (AIAQS, 2012)
- Debido a la complejidad de la EMRR y del NTZ ampliamente comentadas en esta ET, los sistemas de salud a cargo de estos pacientes deben producir protocolos y guías clínicas de tratamiento para uniformar la atención entre los centros y garantizar un abordaje multidisciplinario óptimo. Tratamientos prolongados tienden a ser abandonados por los pacientes especialmente cuando no hay seguimiento y suministro adecuado de la información. Es deseable que los instrumentos de orientación que se generen tengan una participación de los pacientes desde su generación y, además, que sean validados por los mismos. (AIAQS, 2012) (Consulta con expertos, 2017) (Butler, 2015)
- Un adecuado acompañamiento al paciente en el proceso de su enfermedad, desde el momento mismo del diagnóstico, le va a permitir a los prestadores de servicios de salud una comunicación más eficaz y funcional. Los estudios disponibles indican que los pacientes son muy sensibles en esta materia de cara a su enfermedad, especialmente cuando se trata de un padecimiento potencialmente incapacitante como la EMRR. Cuidar este aspecto puede mejorar sensiblemente la relación y la comunicación médico-paciente y sistema-paciente, y reducir la fricción que se presenta con cierta frecuencia en torno a los medicamentos de alto costo, los que tienden a judicializarse, por ejemplo, al no estar incluidos de las listas oficiales de medicamentos. (Kleiboer, 2006) (AIAQS, 2012) (Consulta con expertos, 2017) (Tur, 2013)

3.11.3 Discusión sobre el impacto en la organización

La administración de un medicamento como NTZ sin duda va a tener un fuerte impacto financiero en las organizaciones que decidan su uso, y va más allá de la compra del medicamento. Sobre las implicaciones de dicha inversión de recursos, este análisis procura facilitar información crítica para la toma de decisiones en la Sección 3.13 Conclusiones.

Tal y como se citó anteriormente, la EM es en muchos países la principal causa de discapacidad después de los accidentes de tránsito y sus secuelas pueden tener un impacto muy sensible en los pacientes, sus familias y los sistemas que proveen la atención sanitaria. De ahí que es necesario tomar una decisión muy bien fundamentada en la selección del tratamiento de esta enfermedad y que el sistema genere un elaborado sistema de información y de capacitación en torno al mismo.

La evidencia parece confirmar que el paciente y su entorno familiar apreciarán los esfuerzos que el sistema haga en este sentido, el de disponer de protocolos competentes y de herramientas de información, orientación y seguimiento que le brinde al paciente de las necesarias herramientas para enfrentar su padecimiento.

Otros aspectos plantean retos no menos complejos, por ejemplo el acceso a especialistas y a la tecnología hospitalaria. La EM, desde el diagnóstico hasta el seguimiento, pasando por su tratamiento, exige una atención multidisciplinaria con acceso a lo más sofisticado de la atención sanitaria. Sin duda, el principal campo de acción debe estar centrado en el tercer nivel de atención, donde será más factible implementar adecuadamente su uso (Ver apartado sobre “Inversiones necesarias para la administración de Natalizumab”, “Nivel de complejidad de la administración de Natalizumab”, “Entrenamiento para la administración de Natalizumab” y “Planes de beneficio de la tecnología en los países de la región” de la Sección 3.6: La tecnología y sus características, de este documento), sin embargo, debido a que el uso de NTZ se puede prolongar por largos periodos, su manejo puede también plantear necesidades en los niveles inferiores.

3. 12 Aspectos sociales y del paciente relacionados con la adopción de la tecnología

3.12.1. Procedimientos seguidos para la obtención de información

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y en las GPCs antes seleccionadas, de información relevante para los aspectos éticos, organizacionales y sociales relacionados con la adopción de la tecnología NTZ, la EMRR y sus efectos en los pacientes. Además, se realizaron consultas con expertos en el ámbito de la bioética, la comercialización del producto y la organización de los servicios de salud. Asimismo se utilizó la plataforma FormSite para realizar una encuesta a especialistas en neurología en conjunto con la División de Farmacoepidemiología de la CCSS. (Ver Anexo 8)

Por diversas razones de privacidad, tanto en el caso de los agentes comercializadores de medicamentos en la Región Centroamericana y del Caribe, como en el caso de funcionarios gubernamentales de la Defensoría de los Habitantes y de la CCSS, mantendremos el anonimato de las fuentes de expertos en estos casos y nos limitaremos a brindar los aportes de información y criterio aportados.

Respecto a la búsqueda de información en bases de datos, se tuvo acceso a un reducido número de publicaciones que recogen estos aspectos relacionados con ética, organización y sociedad en los que fundamentar el análisis de esta ET; se eligieron las siguientes fuentes de información como las más relevantes:

- La publicación **“Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple”** producida en Cataluña, España, en el 2012 (AIAQS, 2012), por su consistencia metodológica y claridad en el manejo de la evidencia, aunque está en su límite de validez temporal (5 años). Este instrumento, por su importancia, ha sido evaluado por el equipo de trabajo de esta ET utilizando el instrumento AGREE (COLABORACION AGREE, 2009) obteniendo un 97%. Debido a que los autores realizaron 3 grupos focales para la generación de evidencia sobre los pacientes de EMRR y sus cuidadores en la Unidad de Neuroinmunología Clínica del Hospital Vall d’Hebron; en el Hospital de Día de la FEM; y en el UNiC del Hospital Vall, todos estos centros de salud en la región de Cataluña, España. El estudio cualitativo que generó esta GPC se derivó de los mencionados grupos focales que fueron moderados por una persona experta en la técnica que siguió un guion elaborado a partir de las sugerencias del equipo coordinador y coordinadores del equipo clínico de dicha publicación.

- La publicación **“GRADE guías de equidad 1: equidad en salud en el desarrollo de guías - Introducción y fundamentos”** (Welch, 2017), que se trata de un artículo que presenta la lógica y los métodos para considerar explícitamente el concepto de equidad en salud dentro de la metodología GRADE de recomendaciones de evaluación, desarrollo y valoración de la evidencia, a modo de enfoque general para el desarrollo de guías clínicas, toma de decisiones y formulación de recomendaciones en el ámbito de la salud pública y los sistemas de salud.

- La publicación **“Aceptación del riesgo en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Natalizumab”** (Tur, 2013), cuyo objetivo fue investigar la capacidad de los pacientes tratados con NTZ para asumir riesgos asociados al tratamiento y los factores implicados en dicha aceptación del riesgo. Los autores reunieron un total de 185 pacientes, 114 pacientes con tratamiento de NTZ a partir de julio de 2011 y llevaron a cabo una encuesta exhaustiva y sistematizada. Se obtuvieron las puntuaciones de percepción de la gravedad de la enfermedad, las puntuaciones de los rasgos de personalidad y las puntuaciones de aceptación del riesgo (RAS), de modo que el RAS más alto indicó mayor aceptación del riesgo. Se registró el estado del virus JC (JCV +/-), la inmunosupresión previa, la duración del tratamiento con NTZ y las características clínicas. Los pacientes con NTZ fueron divididos en subgrupos (ordenados de la A a la E), dependiendo de su riesgo individual de tener LMP. Unos 22 pacientes de EM con fármacos de primera línea actuaron como controles.

- La publicación **“Recibir y proporcionar apoyo en parejas que se ocupan de la esclerosis múltiple: Un estudio diario usando una perspectiva de equidad”** (Kleiboer, 2006), que se trata de un estudio que examinó los efectos de los intercambios diarios de apoyo en las parejas que se enfrentan a la EM. Se examinaron dos aspectos: el desequilibrio entre el apoyo recibido y el prestado y la medida en que los intercambios recíprocos de apoyo recibido y proporcionado se asocian con el bienestar al final del día

(estado de ánimo positivo y negativo y autoestima). Guiado por la teoría de la equidad, este estudio agrupó a 61 pacientes y sus parejas, los que llenaron cuestionarios sobre características demográficas y relacionadas con la enfermedad y posteriormente completaron diarios informatizados por día durante 14 días. Al final de cada día, ambos compañeros completaron diarios sobre el estado de ánimo al final del día, autoestima, recibieron y proporcionaron apoyo emocional e instrumental, y varias variables de control (molestias diarias y síntomas relacionados con la EM para los pacientes).

- El estudio “Dilemas en la toma de decisiones para la Discontinuación del Tratamiento Modificador de la Enfermedad Prolongado para la Esclerosis Múltiple” (Butler, 2015) realizó una revisión sistemática para examinar las consecuencias a largo plazo de la suspensión del tratamiento modificador de la enfermedad para la EM, mediante el examen de los beneficios y los daños a largo plazo, así como las razones de la interrupción del tratamiento. Los autores también examinaron la evidencia de los valores, creencias y preferencias de las personas con respecto a la interrupción del tratamiento. Para llevar a cabo este estudio dos investigadores examinaron resúmenes y textos completos de las referencias identificadas como elegibles, de acuerdo a los criterios establecidos. Los estudios seleccionados incluyeron estudios de más de 3 años que examinaron los tratamientos de largo plazo aprobados por la FDA en comparación con placebo, otros tratamientos activos para EM o sin tratamiento de largo plazo para adultos con síndrome clínicamente aislado o EM en servicios ambulatorios con resultados centrados en el paciente. Se excluyeron los estudios de Mitoxantrona, ya que tiene una dosis máxima de por vida. Se extrajeron los datos, se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios individuales y se evaluó la fuerza del cuerpo de evidencia para cada comparación y resultado. También se evaluaron, utilizando métodos determinados, estudios de cualquier diseño que examinaran las actitudes, valores y preferencias de los individuos para discontinuar tratamientos y estados de salud, o factores y procesos que los pacientes con EM y los clínicos usan en la toma de decisiones compartida. De este modo se identificaron 27 estudios únicos con información de interrupción: 16 de ellos contenían información completa para permitir un análisis completo de los beneficios y daños a largo plazo. La evidencia fue insuficiente para los beneficios a largo plazo de los tratamientos para pacientes con EM secundaria progresiva y la mayoría de los resultados para los pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR). Para esta sección, debido a la naturaleza de la evidencia seleccionada, se debe tener en cuenta que todos los comentarios y recomendaciones tienen un nivel de evidencia bajo.

3.12.2. Hallazgos

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica.

Como principal hallazgo se destaca lo siguiente:

- Al hacer el abordaje de la EMRR y del NTZ se plantean retos significativos en términos de equidad, aceptabilidad e implementación. En el apartado anterior ya se mencionó la dificultad planteada en términos de acceder a especialistas y a tecnología hospitalaria como la RM. Además, se abordó la reiterada falencia de estudios de largo plazo, ya que la mayoría cubren periodos de apenas 24 meses. Todo esto plantea un reto tanto a la investigación como a la administración de los servicios de salud de cara a las necesidades del paciente y su familia. El grupo de equidad de Cochrane Campbell plantea que se debe incluir en las tablas de resumen de hallazgos del sistema GRADE (Summary of Findings) el criterio de equidad. Evaluar las diferencias de la magnitud del efecto en términos relativos, por ejemplo rural *versus* urbano, para poder pensar en el impacto que habrá sobre el efecto absoluto, por ejemplo en los grupos de desventaja social. Uno de los aspectos relevantes es evaluar la “indirectness”, es decir si se hace un estudio en poblaciones sin diferencias, económicas o de género por ejemplo, posiblemente habrá sesgos en el estudio que no se consideraron y que posiblemente afectará negativamente a ciertos grupos sociales. Sin embargo, GRADE no recomienda degradar la calidad de la evidencia por “indirectness” o desigualdad en la representatividad de los estudios,

porque esto puede llevar a menor uso de una intervención efectiva por los grupos en desventaja. Un ejemplo de esto en esta ET es el caso del uso de NTZ en mujeres embarazadas. La evidencia que se presenta en este momento sobre EMRR y sobre NTZ no tiene como resultado (outcome) medible las desigualdades, por lo tanto el proveedor de servicios debe conocer las limitaciones de los grupos en desventaja social y el acceso a las intervenciones y seguimiento con calidad con evidencia generada con estudios locales. Este es un aspecto crítico ya que es esperable que las diferencias sociales sean una barrera para la aplicación de las intervenciones sanitarias, sobre todo en grupos con desventaja social y en zonas rurales. (Welch, 2017)

3.12.3 Discusión aspectos sociales

A diferencia del cáncer, la EM tiende a ser una enfermedad que pasa desapercibida hasta cierto punto. Se nota principalmente en las redes de apoyo que se forjan en la sociedad como ONGs por ejemplo, si bien existen, su accionar no cuenta con la misma cobertura mediática, por ejemplo. Se puede argumentar que la incidencia de la enfermedad es mucho menor que el cáncer, sin embargo la EM golpea a un sector productivo de la población por un periodo de tiempo extenso en muchos de los casos. La inexistencia de GPC respecto al tema en la mayoría de los países de la región, así como la inexistencia de este tipo de herramientas de calidad, hace pensar en la necesidad de fortalecer las redes de apoyo en torno a la enfermedad.

Los problemas de equidad mencionados en el apartado anterior deben ser valorados crítica y cuidadosamente por los administradores de servicios de salud, especialmente frente al NTZ por la complejidad que implica y debido a la ausencia de estudios de su uso a largo plazo. En este sentido, al valorar la evidencia disponible se debe tener en cuenta que los mismos autores de la revisión (Tramacere, 2015), advierten que es necesario hacer un seguimiento de las cohortes de los estudios originales y, además, hacer estudios de mediano y largo plazo para medir el beneficio y la seguridad de las inmunoterapias y la diferencia comparativa en la seguridad de los distintos agentes.

Los usuarios del sistema nacional de salud de Costa Rica esperan que tanto en este como en otros casos de padecimientos crónicos que demandan medicamentos e intervenciones de alto costo y complejidad, se desarrolle una forma sistemática de revisión de los cambios en intervenciones basados en la mejor evidencia disponible y con un cuidadoso análisis de costo beneficio, para evitar el largo proceso que en muchos casos los pacientes tienen que pasar de judicialización de la salud e incertidumbre en la elección del tratamiento frente a la falla terapéutica de las opciones disponibles. Cuando los pacientes quedan a merced de la incertidumbre por la falta de claridad de opciones terapéuticas o frente a la necesidad de presentar demandas judiciales, se plantea un problema de inequidad en el acceso a la salud, ya que las opciones privadas o de reclamo, por ejemplo, no son accesibles por igual a toda la población.

3.13 Conclusiones

1. Si bien NTZ presenta registros sanitarios al día en los países de la región en estudio en esta ET, se han recibido notificaciones por diversas fuentes, tanto de comercialización de medicamentos como de administradores de servicios de salud y médicos especialistas, que alertan sobre problemas recientes de comercialización de NTZ en varios países tales como República Dominicana, Costa Rica y El Salvador. Esta puede ser una situación muy sensible debido a que condiciona la permanencia y estabilidad del tratamiento y puede afectar negativamente el bienestar de los pacientes y sus familias. Debe tomarse en cuenta también que en varios países de la región ha sido la compañía la que proveía el análisis de laboratorio para determinar la seropositividad al JCV, facilitando y abaratando la operación de los proveedores de servicios

médicos. En caso de que esta situación de desabastecimiento se confirme oficialmente, es un imperativo ético informar apropiadamente tanto a pacientes como a todos los profesionales sanitarios que intervengan en el manejo de la EM, para desconsiderar NTZ como una alternativa terapéutica viable. (Consulta con expertos, 2017)

2. En términos de efectividad, considerando la reducción del empeoramiento de la discapacidad a 24 meses, se encontró mayor beneficio en los resultados del comparador Alemtuzumab que presenta un NNT de 13 frente a NTZ que presenta un NNT de 22, lo que ubica a Alemtuzumab como la terapia más efectiva para reducir el empeoramiento de la discapacidad. (Tramacere, 2015)
3. En términos de seguridad y complejidad en la administración de los medicamentos para EMRR, ya que no es recomendable iniciar tratamiento con NTZ sin prueba serológica de JCV previa en ningún caso, ya que todo paciente debe saber que los efectos adversos a largo plazo son desconocidos y que existe riesgo de desarrollar LMP, y que en caso de prescribirse se debe invertir en la capacitación del personal médico que maneja los pacientes con EMRR (lo ideal es que cada país cuente con un programa que funcione como el TOUCH de Biogen, en donde se capacite y se establezcan requisitos para poder acceder al uso, venta y prescripción de Natalizumab), es claro que tanto para el beneficio del prestador de servicios, como para el bienestar del paciente y su familia, el comparador Alemtuzumab presenta un perfil más seguro y conveniente.
4. Con base en la evaluación costo efectividad realizada, desde un punto de vista estricto de eficiencia de las intervenciones, ninguna de las alternativas comparadas puede considerarse como altamente costo efectivas. Sin embargo, considerando tanto las recaídas evitadas como los años de vida ganados ajustados por calidad, Alemtuzumab se perfila como una alternativa terapéutica más eficiente que NTZ y Fingolimod, lo que es consistente con la recomendación realizada por el NICE de Inglaterra (NICE, 2014).
5. Con base en la evaluación costo efectividad realizada también se puede concluir que la efectividad de las tres terapias es semejante, en términos de progresión de la enfermedad, lo que se refleja en una ganancia de años de vida ajustados por calidad muy semejante para todas las alternativas, por lo que el costo asociado a cada tratamiento resulta crítico a la hora de estimar la eficiencia comparativa de las intervenciones.

3.14 REFERENCIAS¹

ACCN 2015

ACCN (Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas). (2015). Editor Ejecutivo: Comité Editorial. NEUROEJE PUBLICACION SEMESTRAL, 25(2). DISPONIBLE EN: <http://accn.cr/images/Revistas/JulioDic2015.pdf>

AIAQS 2012

La Agència d'Informació, A. i Q. en S. (AIAQS) A. y F. (2012). Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona, España.

Alonso 2008

Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71(2), 129–35. doi:10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34

ANRCVS 2017

Agencia Nacional de regulación, control y vigilancia sanitaria (ANRCVS) Permisofuncionamiento.controlsanitario.gob.ec [Internet]. Ecuador: [citado el 19 agosto 2017]. Consulta de medicamentos. Disponible en: <http://permisosfuncionamiento.controlsanitario.gob.ec/consulta/index.php>

Arévalo 2012

Arévalo M., Aymamí A, Batlle J, Bonaventura I., Bori I., Brieva L... Bufill E. (2012). Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. *Guía Salud*. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_518_Esclerosis_multiple_compl.pdf

Armengol 2012

Armengol, R; Borrell, F; Brogg. M. Busquets, J.; Cabré, L; Elvira, D; Hernando, P.; Puig, M; Terribas, N.; Veiga, A. . (2010). *Recomanacions del Comitè de Bioètica de Catalunya davant el rebuig dels malalts al tractament*. Disponible en: http://146.219.25.57/comitebioetic_ca/wp-content/uploads/2012/02/rebuigtractam.pdf

Ashley 2011

Ashley N. Newton & Christina M. Stica (2011) A Comprehensive Cost Effectiveness Analysis of Treatments for Multiple Sclerosis, *International Journal of MS Care* 13:128–135

Bakhshai 2010

Justin Bakhshai, Raymond Bleu-Lainé, Miah Jung, Jeanne Lim, Christian Reyes, Linda Sun, Charmaine Rochester & Fadia T. Shaya (2010) The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion, *Journal of Medical Economics*, 13:1, 63-69, DOI: 10.3111/13696990903543424

Bermel 2013

Bermel RA., Xiaojun Y., Foulds P. et al (2013) 'Predictors of long term outcome in multiple sclerosis patient treated with interferon beta', *Ann Neurol* 73 (1) pp. 95-103. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/ana.23758>

¹ Las referencias de este reporte se organizaron siguiendo el método sugerido por Cochrane y combinándolo con APA. Cochrane. (2016). Entering and citing references in Cochrane Reviews. Disponible en : http://community.cochrane.org/book_pdf/304

Bloomgren 2012

Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1870-80.

Brouwers 2010

Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839–E842. doi:10.1503/cmaj.090449

Browne, 2014

Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>

Butler 2015

Butler, M., Forte, M. L., Schwehr, N., Carpenter, A., & Kane, R. L. (2015). Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis. *Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996027>

Butzkueven, 2014

Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;0:1–8. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/85/11/1190.long>

Calabresi 2014

Calabresi, P., Radue, E., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K., Reder, A., et al. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, **13** (6), p545–556. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70049-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70049-3/abstract)

Casetta 2007

Casetta, I., Iuliano, G., & Filippini, G. (2007). Azathioprine for multiple sclerosis. In I. Casetta (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003982.pub2>

Cerda 2010

CERDA J. (2010). Glosario de términos utilizados en evaluación económica de la salud. *Revista Médica de Chile*, 138, 76–78. Disponible en: <http://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000003>

Clerico 2017

Clerico, M., Artusi, C. A., Liberto, A. Di, Rolla, S., Bardina, V., Barbero, P., ... Durelli, L. (n.d.) (2017). Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. <http://doi.org/10.1080/14740338.2017.1346082>

CNPMDM 2015

Comisión nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos (CNPMDM) de Colombia. (2015). Ajuste por la variación del Índice de Precios al Consumidor -IPC para los precios regulados de medicamentos en la Resolución 0718 de 2015. Julio 2017, del Ministerio de Salud y Protección Social.

Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Borrador-circular-01-de-2016.pdf>

COFEPRIS 2011

Cofepris.gob.mx [Internet]. México: Dirección ejecutiva de autorización de productos y establecimientos; 2011 [11 febrero 2015; citado el 19 agosto 2017]. Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Huerfanos%20Otorgados%202011.pdf>

COLABORACION AGREE 2009

Colaboracion AGREE. (2009). Instrumento AGREE ii. Version excel desarrollado por A. Ramírez, IHCAI Foundation Costa Rica, 2012

Comi 2012

Comi, G., Jeffery, D., Kappos, L., Montalban, X., Boyko, A., Rocca, M. A., ... ALLEGRO Study Group. (2012). Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 366(11), 1000–9. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1104318>

Corona, 2005

T. Corona, C.G.Román. Multiple Esclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology* 2005;2006;26:1-3

Cristiano 2012

Cristiano, E., Rojas, J., Romano, M., Frider, N., Machnicki, G., Giunta, D., & . . . C. (2012). The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: ... EBSCOhost. [Mult Scler] 2013 Jun; Vol. 19 (7), Pp. 844-54. Date of Electronic Publication: 2012 Oct 08., 19(7), 844–54. doi:doi:10.1177/1352458512462918

CVO 2015

Centros de Valoración y Orientación (CVO) a personas con discapacidad de la Comunidad de Madrid, (2015). GUÍA de ORIENTACIÓN para la VALORACIÓN de la DISCAPACIDAD en ESCLEROSIS MÚLTIPLE. Disponible en: <https://www.femmadrid.org/archivos/noticias/258/guiaorientacionvaloraciondiscapacidadem.pdf>

Charil 2006

Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De SN, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of «no better explanation». *Lancet Neurol.* 2006;5(10):841-52.

Chiao, 2009

Evelyn Chiao & Kellie Meyer (2009) Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis, *Current Medical Research and Opinion*, 25:6, 1445-1454, DOI: 10.1185/03007990902876040

Chun 2010

Chun, J., Hartung, H.P. (2010). Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 33(2), 91-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061941>

DAILYMED 2016

DailyMed. (2016). TYSABRI- natalizumab injection. Medication Guide approved by the U.S. Food and Drug Administration.U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c5fdde91-1989-4dd2-9129-4f3323ea2962>

DECIDE 2011-2015

DECIDE. (2011 – 2015). Evidence to Decision (EtD) framework | DECIDE [Internet]. Consultado el 20/11/2016. Disponible: <http://www.decide-collaboration.eu/evidence-decision-etd-framework>

Definición ABC 2016

Definición ABC (2016). Concepto de discapacidad. Tu diccionario hecho fácil. Disponible en: <http://www.definicionabc.com/salud/discapacidad.php>

DEPERÚ 2017

Deperú.com [Internet]. Perú. TYSABRI [citado el 17 agosto 2017]. Disponible en: <http://www.deperu.com/salud/medicina-tysabri-30818.html>

Devereaux 2001

Devereaux, P. J., Anderson, D. R., Gardner, M. J., Putnam, W., Flowerdew, G. J., Brownell, B. F., ... Cox, J. L. (2001). Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 323(7323), 1218–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719412>

DNM El Salvador 2017

Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) de El Salvador. (2017). Listado de productos farmacéuticos con protección de datos de prueba. Julio 2017. Disponible en: <http://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/informes/unidad-de-registro-y-visado/listado-de-productos-farmacaceuticos-con-proteccion-de-datos-de-prueba>

Drummond 2005

Drummond M, Sculpher M, Torrance G, ... Stoddart G. (2005). Chapter 3. Critical assessment of Economic evaluation. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed Oxford University Press. Pgs: 27-53. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/drummond_list.html

DynaMed 2015

DynaMed. (2015). Small cell lung cancer. Ipswich, MA: EBSCO Information Services. Consultado el 05/07/2016. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dme&AN=113862&site=dynamed-live&scope=site>

DynaMed Alemtuzumab 2016

DynaMed (Nov 2016). Alemtuzumab. Julio 2017, Ipswich, MA: EBSCO Information Services. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=6&sid=f6e3-61fa-42bd-b179-299e82afe9fb%40sessionmgr104&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d>

DynaMed Natalizumab 2016

DynaMed (Marzo 2016). Natalizumab. Julio 2017, Ipswich, MA: EBSCO Information Services. Disponible en: [http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=f6e3-61fa-42bd-b179-299e82afe9fb%40sessionmgr104&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=232964&db=dme](http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=f6e3-61fa-42bd-b179299e82afe9fb%40sessionmgr104&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=232964&db=dme)

DynaMed Fingolimod 2017

DynaMed (Enero 2016). Fingolimod. Julio 2017, Ipswich, MA: EBSCO Information Services. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=4&sid=f6e3-61fa-42bd-b179->

[299e82afe9fb%40sessionmgr104&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=900690&db=dme](https://www.bid.org/document/299e82afe9fb%40sessionmgr104&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=900690&db=dme)

Earnshaw, 2009

Stephanie R. Earnshaw, Jonathan Graham, et al (2009) Cost Effectiveness of Glatiramer Acetate and Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Appl Health Econ Health Policy 7:2, 91-108

El médico Intereactivo, 2016

Umbral, valores y el coste-efectividad de las tecnologías sanitarias en España - El médico interactivo : El médico interactivo, España . Disponible en : <http://elmedicointeractivo.com/umbrales-valores-y-coste-efectividad-tecnologias-sanitarias-espanha-20161103153433106989/>

EMAa 2017

ema.europa.eu [Internet]. Unión Europea; 2009 [citado el 17-agosto-2017] Tysabri: Anexo 1 – Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

EMAb 2017

ema.europa.eu [Internet]. Unión Europea; 2010 [citado el 17-agosto-2017] Lemtrada – Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf

EMAc 2017

ema.europa.eu [Internet]. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [citado 17 agosto 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf

EMA 2015

European Medicines Agency. (2015). Tysabri. Ema Europa [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

European Medicine Agencies 2017

European Medicine Agencies. (2017). Lemtrada EPAR. Julio 2017, de European Union Agencies Network. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001072-PIP01-10-M02/pip_000803.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

EUnetHTA 2016

EUnetHTA (2016). EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf). The EUnetHTA JA. Brussels. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.

Fernández 2012

Fernández Ligouri, N., Seifer, G., Villa, A. y Garcea, O. (2012). Fingolimod: un nuevo enfoque en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Neurología Argentina, 4(3) ,144-51. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-fingolimod-un-nuevo-enfoque-el-S1853002812000584>

Fox 2015

Fox, R.J., Cree, B.A., De Seze, J., Gold, R., Hartung, H.P., Jeffrey, D., et al. (2015). MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*, 82(17):1491-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682966>

Freedman 2013

Freedman, M. S., Selchen, D., Arnold, D. L., Prat, A., Banwell, B., Yeung, M., ... Lapierre, Y. (2013). Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 40(3), 307–23. <http://doi.org/84P4UN8517837765> [pii]

Gaitán 2016

Gaitán H. Comunicación vía correo electrónico del consenso realizado en El Salvador. Enviado 3 de noviembre.

Gaitán 2016

Gaitán H., Rojas R.

Modelo Metodológico para el desarrollo de protocolos de Informes Regionales completos de Evaluaciones de Tecnología. Proyecto de Cooperación Técnica BID. ATN/OC-14703-RG . 2a edición. Octubre de 2016 Disponible en: <http://omaif.ifarma.org/protocolo.html>

Gani 2008

Ray Gani, Gavin Giovannoni, et al (2008) Cost-Effectiveness Analyses of Natalizumab (Tysabri®) Compared with Other Disease-Modifying Therapies for People with Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the UK, *Pharmacoeconomics*, 26:7, 617-627

Glunk 2012

Glunk, P. (2012). Series de Especialidad Clínica: Seguridad del Paciente Cierto Avance y Numerosos Retos. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 120, 1149–59. Disponible: http://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Nov2012_GluckCES_Translation.pdf

Gobierno El Salvador 2017

Gobierno de El Salvador. (2017). Listado de productos farmacéuticos con protección de datos de prueba. Julio 2017, de Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador, Disponible en: <http://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/informes/unidad-de-registro-y-visor/listado-de-productos-farmacuticos-con-proteccion-de-datos-de-prueba>

Gobierno de Colombia 2015

Gobierno de Colombia. (2015). Resolución no.5592. Julio 2017, de Ministerio De Salud Y Protección Social De Colombia Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205592%20de%202015.pdf

Gobierno de Chile 2014

Gobierno de Chile. (2014). Guía clínica AUGÉ: Tratamiento modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente. Julio 2017, del Ministerio de Salud Pública de Chile. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/GPC-TTo-Esclerosis-M%C3%BAltiple.pdf>

Gobierno de Chile 2015

Gobierno de Chile. (2015). Protocolo de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. Julio 2017 de Ministerio de Salud Pública de Chile. Disponible en: <http://web.minsal.cl/wp>

[content/uploads/2015/11/Protocolo-EMRR-refractaria-Tratamiento-Habitual-.pdf%20protocolo%202015](#)

Gobierno de Chile 2016a

Gobierno de Chile. (2016). Precios vigentes para el mes de marzo 2016. Julio 2017, de Central de Abastecimiento (Cenabast). Disponible en: <http://www.cenabast.cl/wp-content/uploads/2013/06/Informe-WEB-Marzo-2016.pdf>

Gobierno de Chile 2016b

Gobierno de Chile. (2016). Orientaciones: Manejo clínico para el tratamiento de segunda línea para la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. Julio 2017, del Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-EMRR-FINAL-corregido-31122015-PHO-final.pdf>

Gobierno de Chile 2017c

Gobierno de Chile. Ficha de producto: Tysabri. Julio 2017, de Insitituto de Salud Pública del Ministerio de Salud. Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2178%2F16>

Gobierno de Chile 2017d

Gobierno de Chile. (2017). Sistema de consulta de productos registrados. Julio 2017, del Instituto de Salud Pública. Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Gobierno de México 2017

Gobierno de México. (2017). Consulta de registros sanitarios. Julio 2017, de Buscador público de registros sanitarios. Disponible en: <http://189.254.115.245/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>

Gobierno Federal de México 2010

Gobierno Federal de México. (2010). Guía de práctica clínica: Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de ESCLEROSIS MÚLTIPLE. Julio 2017, del Consejo de Salubridad general. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/417_GPC_Tratamiento_modificador_ESCLEROSIS_MULTIPLE/RER_Tratamiento_modificador_de_Esclerosis_Multiple.pdf

Gobierno Nacional de la República de Ecuador 2017

Gobierno Nacional de la República de Ecuador. (2017). Base de datos de Medicamentos. Julio 2017, de Agencia Nacional de regulación, control y vigilancia sanitaria. Disponible en: <http://www.controlsanitario.gob.ec/base-de-datos/>

Goodin 2002

Goodin, D. S., Frohman, E. M., Garmany, G. P., Halper, J., Likosky, W. H., Lublin, F. D., ... (2002). Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*, 58(2), 169–78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805241>

GRADE 2016

The GRADE working group (2016). GRADE working group. Consultada el 05/07/2016. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org>

GRADEpro 2015

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] (2015). McMaster University (developed by Evidence Prime, Inc.). Consultado el 07/07/2016. Disponible en: gradepr.org.

Grytten 2006

Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM. A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology*. 2006;66:182-6.

Havrdova 2017

Havrdova, E., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Hartung, H.-P., Fox, E. J., Giovannoni, G., ... CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. (2017). Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. *Neurology*,10.1212/WNL.0000000000004313. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004313>

Haynes 2001

Haynes RB. Of studies, summaries, synopses, and systems: the "4S" evolution of services for finding current best evidence. *ACP J Club* 2001;134:A11-3. *Evidence-Based Medicine* 2001;6:36-8

Hernández 1998

Hernandez M:A: (1998). Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neuología (Conferencistas invitados) EPIDEMIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE. CONTROVERSIAS Y REALIDADES. Consultado: el 1 Setiembre, 2016. Disponible: <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/emultiple-1.html>

Higgins 2011

Higgins, J., Green, S (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. Consultado el 05/07/2016. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org> [updated March 2011].

Horga 2011a

Horga A, Castilló J, Río J, Tintoré M, Auger C, Sastre-Garriga J, et al. Estudio observacional sobre la efectividad y seguridad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2011; 52 (6): 321-330

Horga 2011b

Horga A., Tintoré M. (2011). Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología*, Vol. 26(6), 357-68. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-natalizumab-esclerosis-multiple-remitente-recurrente-S0213485310002902>

Husereau 2013

Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., ... Loder, E. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(6), 765-770. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/1471-0528.12241>

Hutchinson 2007

Hutchinson M. (2007). Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Vol.3(2), 259-268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1936307/>

IHME 2016

The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2016.). GBD Compare | IHME Viz Hub. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

INC 2010

National Cancer Institute. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NIH Publication, 2009, 0–71. doi:10.1080/00140139.2010.489653. Consultado el 05/07/2016. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

INC 2016

Instituto Nacional del Cáncer (2016). Tasa de Respuesta. El diccionario de cáncer del NCI. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Consultado el 05/07/2016. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=43983>

INCR 2017

Imprenta Nacional de Costa Rica (INCR). (2017). Documentos varios. La Gaceta, Diario oficial AÑO CXXXIX No.23. pg 6. Disponible en:

https://www.imprentanacional.go.cr/pub/2017/02/01/COMP_01_02_2017.pdf

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 2014

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. (2014). Medicamentos y Productos Farmacéuticos (Periodo Enero - Agosto 2014). Julio 2017, de Gobierno de México. Disponible en: www.innn.salud.gob.mx/descargas/transparencia/medicamentos_2014.xls

Jansen 2014b

Jansen, J. P., Trikalinos, T., Cappelleri, J. C., Daw, J., Andes, S., Eldessouki, R., & Salanti, G. (2014). Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC good practice task force report. *Value in Health*, 17(2), 157–173. Disponible en : <http://doi.org/10.1016/j.jval.2014.01.004>

Jefferson 2002

Jefferson, T., Demicheli, V., Vale, L., A, E., A, G.-A., K, G., ... D, R. (2002). Quality of Systematic Reviews of Economic Evaluations in Health Care. *JAMA*, 287(21), 2809. <http://doi.org/10.1001/jama.287.21.2809>

Kleiboer 2006

Kleiboer, A. M., Kuijer, R. G., Hox, J. J., Schreurs, K. M. G., & Bensing, J. M. (2006). Receiving and providing support in couples dealing with multiple sclerosis: A diary study using an equity perspective. *Personal Relationships*, 13(4), 485–501. <http://doi.org/10.1111/j.1475-6811.2006.00131.x>

Koeser 2013

Leonardo Koeser & Paul McCrone (2013) Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis: an updated systematic review, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 13:2, 171-182, DOI: 10.1586/erp.13.14

Kurtzke 1983

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685237>

La Mantia 2010

La Mantia, L., Munari, L. M., & Lovati, R. (2010). Glatiramer acetate for multiple sclerosis. In L. La Mantia (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004678.pub2>

Lanzillo 2011

Lanzillo R., Quarantelli M., Bonavita S. et al (2011) 'Natalizumab vs Interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head to head retrospective study' *Acta Neurologica Scandinavica* 126 (5) pp. 306-314.

Leger 1997

Léger, DO, Yednock TA, L Tanner, HC Horner, DK Hines, Keen S, J Saldanha, ST Jones, Fritz LC, M. B. (1997). Disponible en: <http://pharmacycode.com/es/Natalizumab.html>

LOM-CCSS 2017

Consulta de lista oficial de medicamentos (LOM). Seguro social de Costa Rica (CCSS). (2017). Julio 2017, de Caja costarricense del seguro social. Disponible en: <http://www.ccss.sa.cr/lom>

McDonald 2001

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.

Miller 2008

Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157-74

Ministerio de Salud 2005

Ministerio de Salud Costa Rica (2005). Ley # 8239 Deberes y Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud Públicos y Privados y sus Reglamentos.

Ministerio de salud del Perú 2012

Ministerio de salud de Perú. (2012). Informe adecuación de inserto por seguridad, Tysabri. Julio 2017, de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EPFarma/Modificaciones/OF_6148_NATALIZUMAB.pdf

Ministerio de salud del Perú 2017a

Ministerio de salud del Perú. (2017). Registro sanitario de productos farmacéuticos, Natalizumab. Julio 2017, de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas DIGEMID). Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.asp>

Ministerio de salud del Perú 2017b

Ministerio de salud de Perú. (2017). Observatorio de Productos farmacéuticos, Gilenya. Julio 2017, de Sistema Nacional de Información de precios. Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4263*3&total=1*1&con=0.5*mg&ffs=3&ubigeo=15&cad=GILENYA*0.5*mg*Tableta*-*Capsula

Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana 2016

Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana. (2016). Protocolos de Atención para Medicina Interna. Vol 1. Julio 2017. Disponible en: <http://www.msp.gob.do/oai/Documentos/Publicaciones/ProtocolosAtencion/Protocolos%20de%20Atencion%20para%20Medicina%20Interna.pdf>

Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana 2017

Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana. (2017). Consulta de medicamentos en el Programa de medicamentos de alto costo. Julio 2017. Disponible en: http://www.msp.gob.do/consulta_ac

Ministerio de Salud Pública de Ecuador 2017

Ministerio de Salud Pública de Ecuador. (2017). Sistema informático – ARCSA, consulta de medicamentos. Julio 2017, de Agencia Nacional de regulación, control y vigilancia sanitaria. Disponible en: <http://permisosfuncionamiento.controlsanitario.gob.ec/consulta/index.php#>

Ministerio de Salud. Costa Rica 2014

Ministerio de Salud. Costa Rica 2014 DECRETO N° 38376-S M.d.S. Costa Rica Cáncer pulmón 2014 COMP_20_05_2014. San José, Costa Rica.

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia 2017

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2017). Subdirección de medicamentos y productos biológicos grupo de fármaco-vigilancia. Julio 2017, del Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/info-seguridad/NATALIZUMAB%20-%20PROFESIONALES%20DE%20LA%20SALUD.pdf

MINSAL 2014

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica. Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Santiago: Minsal, 2014. Modelo Tarifario Institucional del Segundo Semestre 2016
CCSS. (2016). Modelo Tarifario Institucional del Segundo Semestre,. San José, Costa Rica. DFC-2263-2016

Morales 2016

Morales T. Experta Farmacéutica. Comunicación personal. San José Costa Rica, 2016

Morgan 2011

Morgan DE, Spann JS, Lockhart ME, Winningham B, Bolus DN. Assessment of adverse reaction rates during gadoteridol-enhanced MR imaging in 28,078 patients. Radiology. 2011;259(1):109-16.

Moya 2017

Moya A, Márquez J, Reyes P, Velásquez C, Muñoz F, González X, et al. Décima Sesión del Grupo de Trabajo para evaluación de productos farmacéuticos nuevos. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 23 septiembre 2014 [citado el 17 agosto 2017]. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2014/11/acta_10_grupo_trabajo_2014.pdf

MSCR 2017

Ministerio de Salud de Costa Rica (MSCR). (2017). Productos a someter de acuerdo al artículo 113 de la ley general de salud de Costa Rica. Julio 2017, de Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario (DRPIS) Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud/autoridad-reguladora-de-medicamentos>

MSRD 2017

Ministerio de Salud; República Dominicana (MSRD): Datos.gob.do [Internet]. [citado el 19 agosto 2017]. Registro sanitario de productos farmacéuticos. Disponible en: <http://datos.gob.do/dataset/registro-sanitario-de-productos-farmacuticos>

Multiple Sclerosis International Federation, 2013

(Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) 2013) "ATLAS of Multiple Sclerosis 2013" Disponible en www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf

Narro 2004

Narro-Robles J. Rodríguez-Domínguez Viesca-Treviño C. Abreu-Hernández L. (2004). Ética y salud. Retos y reflexiones. Gac. Méd. Méx, 140(6), 661–666.

NICE 2007

NICE. (2007). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis | Guidance and guidelines | NICE 2007 Actualizada 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/chapter/2-The-technology>

NICEa 2014

NICEa. (2014). Alemtuzumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis | Guidance and guidelines | National Institute of Clinical Excellence (NICE). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312?unlid=719845343201626133717>

NICEb 2014

NICEb. (2014). Dimethyl fumarate for treating relapsing–remitting multiple sclerosis | Guidance and guidelines | National Institute of Clinical Excellence (NICE). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320>

NICEc 2014

NICEc. (2014). Multiple sclerosis (relapsing-remitting) - laquinimod [ID560] | Guidance and guidelines | National Institute of Clinical Excellence (NICE). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag337>

Nielsen 2009

Nielsen D, Oviedo M, Martínez G. Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje farmacológico. Rev Cubana Farm [Internet]. 2009 [18 agosto 2017]; (43):2. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000200011

NIH 2017

NIH (National Institute of Neurological disorders and stroke. (NINDS) (2016). Leucoencefalopatía multifocal progresiva : disponible en: from https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/leucoencefalopatia_multifocal_progresiva.htm

Norwegian Institute of Public Health 2017

Norwegian Institute of Public Health. (2017). ATC/DDD index 2017. Oslo, Norway: WHO collaborating centre for Drugs Statistics Methodology. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Novartis 2017

Novartis.com [Internet]. Estados Unidos: Novartis; [actualizado 24 abril 2017; citado 17 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-real-world-data-aan-confirms-benefit-gilenyar-four-key-measures-disease>

O'Connor, 2013

O'Connor, A., Conforti, C., Boyd, E., Boer, R. D., Vos, G. D., Farrell, T., ... Stevens, M. (2013.). "ATLAS of Multiple Sclerosis 2013" Multiple sclerosis international federation. Disponible en: from http://www.msif.org/en/about_ms/index.html

O'Connor, 2014

O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS study. *Neurology*. 2014;83(1):78–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114173/>

O'Day, 2011

Ken O'Day, Kellie Meyer, Ross M. Miller, Sonalee Agarwal & Meg Franklin (2011) Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis, *Journal of Medical Economics*, 14:5, 617-627, DOI: 10.3111/13696998.2011.602444

O'Day, 2015

Ken O'Day, Kellie Meyer, Dana Stafkey-Mailey & Crystal Watson (2015) Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden, *Journal of Medical Economics*, 18:4, 295-302, DOI: 10.3111/13696998.2014.991786

Oleen-Burkey 2003

Oleen-Burkey M, Kobelt G, Borgstrom F. Costs and quality of life of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis currently on immunomodulatory therapy in the United States [abstract]. *International Committee on Databases in Multiple Sclerosis*; 2003.

ONU, 2017

ONU 2017 " Población, total | Data" Disponible en: datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.TOTL

Owens 2013

Gary M. Owens, Eleanor L. Olvey, Grant H. Skrepnek, & Michael W. Pill (2013) Perspectives for Managed Care Organizations on the Burden of Multiple Sclerosis and the Cost-Benefits of Disease-Modifying Therapies, *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy* 19:1-a, S41-S53.

Peña 2001

Peña Sánchez de Rivera, Daniel (2001). «Deducción de distribuciones: el método de Monte Carlo», en *Fundamentos de Estadística*. Madrid: Alianza Editorial. ISBN 84-206-8696-4. Citado en http://www.wikivisually.com/lang-es/wiki/M%C3%A9todo_de_Montecarlo/wiki_ph_id_14 sta página fue modificada por última vez el 30 oct 2016 a las 22:10.

Polman 2006

Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., ... Sandrock, A. W. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 899–910. doi:10.1056/NEJMoa044397

Polman 2010

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.

Prosser 2004

Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferonbeta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health*. 2004;7(5):554-68.

Registro MSCR 2017

Ministeriodesalud.go.cr [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Salud; [4 Agosto 2017; citado el 19 agosto 2017]. Medicamentos registrados. Disponible en:

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/informacion/productos-registrados?limit=100>

Renoux 2007

Renoux, C., Vukusic, S., Mikaeloff, Y., Edan, G., Clanet, M., Dubois, B., ... Confavreux, C. (2007). Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *New England Journal of Medicine*, 356(25), 2603–2613. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa067597>

Rivera, 2014

Rivera, V. M., Medina, M. T., Duron, R. M., & Macias, M. A. (2014). Multiple sclerosis care in Latin America. *Neurology*, 82(18), 1660–1. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000376>

Robert 2010

Robert, N., Wong, G. W., & Wright, J. M. (2010). Effect of cyclosporine on blood pressure. In N. Robert (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007893.pub2>

Rosseli 2012

Rosseli, D., Guillermo, J., Acosta, T. y Rueda, J.D. (2012). Análisis de impacto presupuestal de la introducción de fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple en Colombia: a budget impact analysis. *Acta Neurológica Colombiana*, 28 (1), pp.4-10. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-87482012000100002&script=sci_abstract&tlng=es

Secretaría de Salud de México 2011

Secretaría de Salud de México. (2011). Obtención del reconocimiento de producto huérfano. Julio 2017, de la Comisión General para protección contra riesgos sanitarios (COPEFRIS). Disponible en:

<http://www.cofepri.gov.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Huerfanos%20Otorgados%202011.pdf>

Shea, 2007

Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., ... Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 10. doi:10.1186/1471-2288-7-10

Scheinberg 1990

Scheinberg, L. C., Smith, C. R., Giesser, B. S., Traugott, U., Aisen, M., La Rocca, N., ... McInnis, J. (1990). Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The Multiple Sclerosis Study Group. *Annals of Neurology*, 27(6), 591–605. <http://doi.org/10.1002/ana.410270603>

Schünemann, 2016

Schünemann, H. J., Mustafa, R., Brozek, J., Santesso, N., Alonso-Coello, P., Guyatt, G., ... Dietl, B. (2016). GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *Journal of Clinical Epidemiology*, 76, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.032>

Secretaría de Salud de México 2010

Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. M é x i c o :
S e c r e t a r í a d e S a l u d ; 2 0 1 0 .

Sehr 2016

Sehr, T., Proschmann, U., Thomas, K., Marggraf, M., Straube, E., Reichmann, H., ... Ziemssen, T. (2016). New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab treatment for patients with multiple sclerosis, obtained from clinical and in vitro studies. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 164. doi:10.1186/s12974-016-0635-2

Shea 2009

Shea, B. J., Hamel, C., Wells, G. A., Bouter, L. M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., ... Boers, M. (2009). AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), 1013–1020. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>

Sheremata 1999

Sheremata, W. A., Vollmer, T. L., Stone, L. A., Willmer-Hulme, A. J., & Koller, M. (1999). A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology*, 52(5), 1072–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102433>

Tobar 2011

Tobar F, Charreau J. (2011). Comparación internacional del precio de los medicamentos de alto costo Argentina, Países del Cono sur, España e Inglaterra. Julio 2017, de Instituto de Estudios Sobre Políticas de Salud. Disponible en: <http://www.fsg.org.ar/publicaciones/Precio%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20costo.pdf>

Tobergte 2013

Tobergte, D. R., & Curtis, S. (2013). Protocolo esclerosis múltiple remitente recurrente – ley 20.850 Chile. *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53). doi:10.1017/CBO9781107415324.004

Tramacere 2015

Tramacere, I., Del Giovane, C., Salanti, G., D'Amico, R., & Filippini, G. (2015). Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD011381. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2>

Tur 2013

Tur, C., Tintoré, M., Vidal-Jordana, Á., Bichuetti, D., Nieto González, P., Arévalo, M. J., Montalban, X. (2013). Risk acceptance in multiple sclerosis patients on natalizumab treatment. *PloS One*, 8(12), e82796. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0082796>

Universidad Central del Ecuador 2016

Universidad Central del Ecuador. (2016). Protocolos terapéuticos. Julio 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/fionabamba/protocolos-terapeuticos-2016>

US-DHHS 2015a

U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). (2015). Information on Natalizumab (marketed as Tysabri). Silver Spring, USA: US Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107198.htm>

US-DHHS 2015b

U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). (2015). Highlights of prescribing information on Fingolimod (marketed as Gilenya). Silver Spring, USA: US Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s008lbl.pdf

Valdez 2016

Valdez, C. (2016). Comunicación Personal. Consultora líder del proyecto IFARMA MEDICAMENTO DE ALTO COSTO. República Dominicana.

Valverde 2015

Valverde J., Vargas R., Parajeles A, Fernández H., Carazo K., Rosales L... Vargas E. Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Revista Neuroeje Volumen 28 (2) Julio - diciembre 2015 • San José, Costa Rica. ISSN-1011-5684 Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N

Vargas 2016

Vargas, A. (2016). Comunicación personal. Jefe del área de medicamentos y terapéutica clínica-enlace de farmacovigilancia, Dirección de Farmacoepidemiología, CCSS.

Vázquez 2016

Vázquez, F. (2015). Protocolos de Atención para Medicina Interna (Vol. 1). Santo Domingo, Republica Dominicana.

Vidal 2016

Vidal V. (2016.). Vidal Vademecum Drug Information Systems. © 08-2016 Versión de la aplicación: 0.0.7986. Disponible en: <http://vademecum.vidal-consult.com>, se necesita licencia.

Welch 2017

Welch, Vivian AAKl, Elie A, Guyatt, Gordon, Pottie, Kevin, Eslava-Schmalbach, Javier ; Ansari, Mohammed ; T, de Beer, Hans, Briel,; Matthias, Dans; Tony Dans,; Ina Hultcrantz; Monica Jull: Janet Katikireddi, Srinivasa Vittal Meerpohl, Joerg Morton, Rachael Mosdol, Annhild Petkovic, Jennifer Schünemann, Holger J Sharaf, Ravi N Singh, Jasvinder A Stanev, Roger Tonia, Thomy Tristan, Mario. Vitols, Sigurd Watine, Joseph; Tugwell, Peter. (2017). GRADE equity guidelines 1: health equity in guideline development-introduction and rationale. Journal of Clinical Epidemiology, 12(0), 386. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.01.014>

Wells 2016

Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2016). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. Retrieved from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Weinshenker 1989a

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain. 1989;112(pt 6):1419-28.

Weinshenker 1989b

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain. 1989;112(pt 1):133-46.

WHO 1978

WHO. (1978). DECLARACION DE ALMA-ATA. Disponible en:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19004&Itemid=270

WHOCC 2016

whocc.no [Internet]. Noruega: OMS; [actualizado el 19-12-2016; citado el 17 de agosto de 2017].

Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA23&showdescription=yes

WHO-CHOICE 2015

(WHO-CHOICE). Cost-effectiveness thresholds. Available from:

http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/ [Accessed June 2015].)

Wikipedia 2016a

Wikipedia (2016). Interferon beta-1a. Fundación Wikimedia, Inc. Consultado el 02/09/2016. Disponible

en: https://en.wikipedia.org/wiki/Interferon_beta-1a

Wikipedia 2016b

Wikipedia (2016). Interferon beta-1b. Fundación Wikimedia, Inc. Consultado el 02/09/2016. Disponible

en: https://en.wikipedia.org/wiki/Interferon_beta-1b

Wikipedia 2016c

Wikipedia (2016). Acetato de glatiramer. Fundación Wikimedia, Inc. Consultado el 02/09/2016.

Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Acetato_de_glatiramer

Wikipedia 2016d

Wikipedia (2016). Calidad de vida. Fundación Wikimedia, Inc. Consultado el 05/07/2016. Disponible en:

https://es.wikipedia.org/wiki/Calidad_de_vida

Wikipedia 2016e

Wikipedia (2016). Calidad de vida. [Fundación Wikimedia, Inc.](#) Consultado el 05/07/2016. Disponible

en: https://es.wikipedia.org/wiki/Calidad_de_vida

Wingerchuk 2014

Wingerchuk, D. M., Carter, J. L., Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B. G., Derfuss, T. (2014). Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment

strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), 225–40. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002>

Wolansky 2005

Wolansky LJ, Haghghi MH, Sevdalis E, Cook SD, Sethi N, Liu J, et al. Safety of serial monthly administration of triple-dose gadopentetate dimeglumine in multiple sclerosis patients: preliminary results of the BECOME trial. *J Neuroimaging*. 2005;15(3):289-90.

Xu 2015

Xu, Z., Zhang, F., Sun, F., Gu, K., Dong, S., & He, D. (2015). Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. In D. He (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponible

en: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2>

4. ANEXOS

ANEXO 1. Declaración de Conflictos de Interés

Declaración de Angélica Vargas / Página 1 de 4

DECLARATION OF INTERESTS FOR WHO EXPERTS

WHO's work on global health issues requires the assistance of external experts who **may have interests related to their expertise**. To ensure the highest integrity and public confidence in its activities, WHO requires that experts serving in an advisory role disclose any circumstances that could give rise to a potential conflict of interest related to the subject of the activity in which they will be involved.

All experts serving in an advisory role must disclose any circumstances that could represent a **potential conflict of interest** (i.e., any interest that may affect, or may reasonably be perceived to affect, the expert's objectivity and independence). You must disclose on this Declaration of Interest (DOI) form any financial, professional or other interest relevant to the subject of the work or meeting in which you have been asked to participate in or contribute towards **and** any interest that could be affected by the outcome of the meeting or work. You must also declare relevant interests of your immediate family members (see definition below) and, if you are aware of it, relevant interests of other parties with whom you have substantial common interests and which may be perceived as unduly influencing your judgement (e.g. employer, close professional associates, administrative unit or department).

Please complete this form and submit it to WHO Secretariat if possible at least 4 weeks but no later than 2 weeks before the meeting or work. You must also promptly inform the Secretariat if there is any change in this information prior to, or during the course of, the meeting or work. All experts must complete this form before participation in a WHO activity can be confirmed.

Answering "Yes" to a question on this form does not automatically disqualify you or limit your participation in a WHO activity. Your answers will be reviewed by the Secretariat to determine whether you have a conflict of interest relevant to the subject at hand. One of the outcomes listed in the next paragraph can occur depending on the circumstances (e.g. nature and magnitude of the interest, timeframe and duration of the interest).

The Secretariat may conclude that no potential conflict exists or that the interest is irrelevant or insignificant. If, however, a declared interest is determined to be potentially or clearly significant, one or more of the following three measures for managing the conflict of interest may be applied. The Secretariat (i) allows full participation, with public disclosure of your interest; (ii) mandates partial exclusion (i.e., you will be excluded from that portion of the meeting or work related to the declared interest and from the corresponding decision making process); or (iii) mandates total exclusion (i.e., you will not be able to participate in any part of the meeting or work).

All potentially significant interests will be **disclosed** to the other participants at the start of the activity and you will be asked if there have been any changes. A summary of all declarations and actions taken to manage any declared interests will be **published** in resulting reports and work products. Furthermore, if the objectivity of the work or meeting in which you are involved is subsequently questioned, the contents of your DOI form may be made available by the Secretariat to persons outside WHO if the Director-General considers such disclosure to be in the best interest of the Organization, after consulting with you. Completing this DOI form means that you agree to these conditions.

If you are unable or unwilling to disclose the details of an interest that may pose a real or perceived conflict, you must disclose that a conflict of interest may exist and the Secretariat may decide that you be totally recused from the meeting or work concerned, after consulting with you.

Name: Angelica Vargas Camacho
Institution: Caja Costarricense de Seguro Social
Email: anvargasc@ccss.sa.cr

Date and title of meeting or work, including description of subject matter to be considered (if a number of substances or processes are to be evaluated, a list should be attached by the organizer of the activity):

___ Evaluación de tecnología sanitaria parcial (breve o corta) de Erlotinib
Evaluación de tecnología sanitaria completa de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con progresión luego de recibir tratamiento de primera línea con interferones.

Please answer each of the questions below. If the answer to any of the questions is "yes", briefly describe the circumstances on the last page of the form.

The term "you" refers to yourself and your immediate family members (i.e., spouse (or partner with whom you have a similar close personal relationship) and your children). "Commercial entity" includes any commercial business, an industry association, research institution or other enterprise whose funding is significantly derived

Declaración de Angélica Vargas / Página 2 de 4

from commercial sources with an interest related to the subject of the meeting or work. "Organization" includes a governmental, international or non-profit organization. "Meeting" includes a series or cycle of meetings.

EMPLOYMENT AND CONSULTING

Within the past 4 years, have you received remuneration from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

- 1a Employment Yes No
- 1b Consulting, including service as a technical or other advisor Yes No

RESEARCH SUPPORT

Within the past 4 years, have you or has your research unit received support from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

- 2a Research support, including grants, collaborations, sponsorships, and other funding Yes No
- 2b Non-monetary support valued at more than US \$1000 overall (include equipment, facilities, research assistants, paid travel to meetings, etc.) Yes No
- Support (including honoraria) for being on a speakers bureau, giving speeches or training for a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

INVESTMENT INTERESTS

Do you have current investments (valued at more than US \$10 000 overall) in a commercial entity with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also include indirect investments such as a trust or holding company. You may exclude mutual funds, pension funds or similar investments that are broadly diversified and on which you exercise no control.

- 3a Stocks, bonds, stock options, other securities (e.g., short sales) Yes No
- 3b Commercial business interests (e.g., proprietorships, partnerships, joint ventures, board memberships, controlling interest in a company) Yes No

INTELLECTUAL PROPERTY

Do you have any intellectual property rights that might be enhanced or diminished by the outcome of the meeting or work?

- 4a Patents, trademarks, or copyrights (including pending applications) Yes No
- 4b Proprietary know-how in a substance, technology or process Yes No

PUBLIC STATEMENTS AND POSITIONS (during the past 3 years)

- 5a As part of a regulatory, legislative or judicial process, have you provided an expert opinion or testimony, related to the subject of the meeting or work, for a commercial entity or other organization? Yes No
- 5b Have you held an office or other position, paid or unpaid, where you represented interests or defended a position related to the subject of the meeting or work? Yes No

ADDITIONAL INFORMATION

- 6a If not already disclosed above, have you worked for the competitor of a product that is the subject of the meeting or work, or will your participation in the meeting or work enable you to obtain access to a competitor's confidential proprietary information, or create for you a personal, professional, financial or business competitive advantage? Yes No
- 6b To your knowledge, would the outcome of the meeting or work benefit or adversely affect interests of others with whom you have substantial common personal, professional, financial or business interests (such as your adult children or siblings, close professional Yes No

Declaración de Angélica Vargas / Página 3 de 4

colleagues, administrative unit or department)?

6c Excluding WHO, has any person or entity paid or contributed towards your travel costs in connection with this WHO meeting or work? Yes No

6d Have you received any payments (other than for travel costs) or honoraria for speaking publicly on the subject of this WHO meeting or work? Yes No

6e Is there any other aspect of your background or present circumstances not addressed above that might be perceived as affecting your objectivity or independence? Yes No

7. **TOBACCO OR TOBACCO PRODUCTS** (answer without regard to relevance to the subject of the meeting or work)
 Within the past 4 years, have you had employment or received research support or other funding from, or had any other professional relationship with, an entity directly involved in the production, manufacture, distribution or sale of tobacco or tobacco products or representing the interests of any such entity? Yes No

EXPLANATION OF "YES" RESPONSES: If the answer to any of the above questions is "yes", check above and briefly describe the circumstances on this page. If you do not describe the nature of an interest or if you do not provide the amount or value involved where relevant, the conflict will be assumed to be significant.

Nos. 1 - 4: Type of interest, question number and category (e.g., Intellectual Property 4.a copyrights) <u>and</u> basic descriptive details.	Name of company, organization, or institution	Belongs to you, a family member, employer, research unit or other?	Amount of income or value of interest (if not disclosed, is assumed to be significant)	Current interest (or year ceased)

Nos. 5-6: Describe the subject, specific circumstances, parties involved, time frame and other relevant details

Declaración de Angélica Vargas / Página 4 de 4

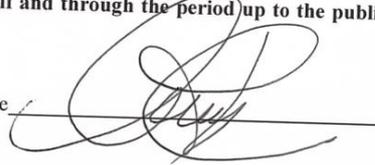
CONSENT TO DISCLOSURE. By completing and signing this form, you consent to the disclosure of any relevant conflicts to other meeting participants and in the resulting report or work product.

DECLARATION. I hereby declare on my honour that the disclosed information is true and complete to the best of my knowledge.

Should there be any change to the above information, I will promptly notify the responsible staff of WHO and complete a new declaration of interest form that describes the changes. This includes any change that occurs before or during the meeting or work itself and through the period up to the publication of the final results or completion of the activity concerned.

Date: 28 de agosto 2016

Signature



WHO 850 E LEG (16/06/2010)

Declaración de Anggie Ramirez / Página 1 de 3

DECLARATION OF INTERESTS FOR WHO EXPERTS Attention: C. Vickers

The assistance of distinguished authorities knowledgeable in a variety of medical and scientific professions is essential to the solution of international health issues. **It is expected that persons qualified to serve as an expert for the World Health Organization (WHO) may have private interests related to the subject of their expertise. At the same time, it is imperative that situations be avoided in which such interests may unduly affect, or may be perceived to affect, an expert's impartiality or the outcome of work in which he/she was involved.**

To assure the highest integrity, and hence public confidence, in the activities of the Organization, WHO regulations and policies require that all experts serving in an advisory role disclose any circumstances which could give rise to a **potential conflict of interest** (i.e., any interest which may affect, or may reasonably be perceived to affect, the expert's objectivity and independence). Accordingly, in this Declaration of Interest form, you are requested to disclose any financial, professional or other interest relevant to the subject of the work or meeting in which you will be involved and any interest that could be significantly affected by the outcome of the meeting or work. You are also asked to declare relevant interests of others who may, or may be perceived to, unduly influence your judgment, such as immediate family members, employers, close professional associates or any others with whom you have a substantial common personal, financial or professional interest.

Kindly complete this form and submit it to WHO Secretariat, well in advance of the meeting or work. You are also asked to inform the Secretariat of any change in this information that occurs before or during the course of the meeting or work. If WHO considers that a potential conflict of interest exists, one of several outcomes can occur, depending on the circumstances involved: (i) you may be invited to continue to participate in the meeting or work, provided that your interest would be publicly disclosed; (ii) you may be asked not to take part in the portion of the meeting, discussion or work related to your interest, or not participate in related decisions; or (iii) you may be asked not to take part in the meeting or work altogether. Non-completion of the DOI form would preclude further consideration of an expert's participation.

Experts are requested to agree that any relevant conflicts may be **publicly disclosed** to other meeting participants and in the resulting report or other work product. The Secretariat will assume that you consent to such a disclosure, unless you check "no" in the space provided on the last page of this form. The information disclosed by you **may later be made available** to persons outside of WHO if the objectivity of the work or meeting in which you are involved is questioned and the Director-General considers disclosure to be in the best interests of the Organization, although only after discussion with you.

Name: Anggie Patricia Ramirez Morera Institution: IHCAI Foundation - Cochrane Centroamerica Email: aramirez@ihcai.org

Date and title of meeting or work, including description of subject-matter to be considered (if a number of substances or processes are to be evaluated, a list should be attached):

DRAFT WHO/IPCS GUIDANCE ON MUTAGENICITY TESTING FOR CHEMICAL RISK ASSESSMENT

Please answer each of the questions below. If the answer to any of the questions is "yes", briefly describe the circumstances on the last page of the form.

The term "you" refers to yourself, your employer and your immediate family members (i.e., spouse (or partner with whom you have a similar close personal relationship) and your minor children). "Commercial entity" includes -- aside from any commercial business -- an industry association, research institution or other enterprise whose funding is significantly derived from commercial sources having an interest related to the subject of the meeting or work. "Organization" includes a governmental, international or non-profit organization. "Meeting" includes a series or cycle of meetings.

EMPLOYMENT AND CONSULTING

***Within the past 3 years, have you received remuneration from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?
Please also report any application or negotiation for future work.***

1a Employment

Yes No

1b Consulting, including service as a technical or other advisor

Yes No

Declaración de Anggie Ramirez / Página 2 de 3

RESEARCH SUPPORT

Within the past 3 years, have you or your department or research unit received support or funding from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also report any application or award for future research support.

- 2a Research support, including grants, collaborations, sponsorships, and other funding Yes No
- 2b Non-monetary support valued at more than US\$1000 overall (include equipment, facilities, research assistants, paid travel to meetings, etc.) Yes No

INVESTMENT INTERESTS

Do you have current investments (valued at more than US\$10 000 overall) in a commercial entity with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also include indirect investments such as a trust or holding company. You may exclude mutual funds, pension funds or similar investments that are broadly diversified.

- 3a Stocks, bonds, stock options, other securities (e.g., short sales) Yes No
- 3b Commercial business interests (e.g., proprietorships, partnerships, joint ventures) Yes No

INTELLECTUAL PROPERTY

Do you have any current intellectual property rights that might be enhanced or diminished by the outcome of the meeting or work?

- 4a Patents, trademarks, or copyrights (also include pending applications) Yes No
- 4b Proprietary know-how in a substance, technology or process Yes No

PUBLIC STATEMENTS AND POSITIONS (during the past 3 years)

- 5a As part of a regulatory, legislative or judicial process, have you provided an expert opinion or testimony, related to the subject of the meeting or work, for a commercial entity or other organization? Yes No
- 5b Have you held an office or other position, paid or unpaid, where you may be expected to represent interests or defend a position related to the subject of the meeting or work? Yes No

ADDITIONAL INFORMATION

- 6a If not already disclosed above, have you worked for the competitor of a product which is the subject of the meeting or work, or will your participation in the meeting or work enable you to obtain access to a competitor's confidential proprietary information, or create for you a financial or commercial competitive advantage? Yes No
- 6b To your knowledge, would the outcome of the meeting or work benefit or adversely affect interests of others with whom you have substantial common personal, financial or professional interests (such as your adult children or siblings, close professional colleagues, administrative unit or department)? Yes No
- 6c Is there any other aspect of your background or present circumstances not addressed above that might be perceived as affecting your objectivity or independence? Yes No

TOBACCO OR TOBACCO PRODUCTS (answer without regard to relevancy to the subject of the meeting or work)

7. Within the past 3 years, have you had employment or received research support or other funding from the tobacco industry or had any other professional relationship with an entity, directly involved in the production, manufacture, distribution or sale of tobacco or tobacco products or representing the interests of any such entity? Yes No

Declaración de Anggie Ramirez / Página 3 de 3

EXPLANATION OF "YES" RESPONSES: If the answer to any of the above questions is "yes", check above and briefly describe the circumstances on this page. If you do not provide, the amount or value of the interest, where requested, it will be assumed to be significant.

Nos. 1 - 4: 7 Type of interest, question number and category (e.g., Intellectual Property 4.a copyrights) and basic descriptive details.	Name of company, organization, or institution	Belongs to you, a family member, employer, research unit or other?	Amount of income or value of interest (if not disclosed, is assumed to be significant)	Current interest (or year ceased)

Nos. 5-6: Describe the subject, specific circumstances, parties involved, time frame and other relevant details

CONSENT TO DISCLOSURE. The Secretariat will assume that you consent to the disclosure of any relevant conflicts to other meeting participants and in the resulting report or work product, unless you check "no" in the space provided here. If you check "no", the Secretariat will not disclose the information without your prior approval, although this may result in your not being able to participate in the meeting or conference. No:

DECLARATION. I hereby declare on my honour that the disclosed information is true and complete to the best of my knowledge.

Should there be any change to the above information due to the fact that I acquire additional interests, I will notify the responsible staff of WHO and complete a new declaration of interests detailing the changes. This includes any change which occurs before or during the meeting or work itself and through the period up to the publication of the final results.

Date: July 13th, 2016

Signature _____



Declaración de Hugo Marín / Página 1 de 4

DECLARATION OF INTERESTS FOR WHO EXPERTS

WHO's work on global health issues requires the assistance of external experts who **may have interests related to their expertise**. To ensure the highest integrity and public confidence in its activities, WHO requires that experts serving in an advisory role disclose any circumstances that could give rise to a potential conflict of interest related to the subject of the activity in which they will be involved.

All experts serving in an advisory role must disclose any circumstances that could represent a **potential conflict of interest** (i.e., any interest that may affect, or may reasonably be perceived to affect, the expert's objectivity and independence). You must disclose on this Declaration of Interest (DOI) form any financial, professional or other interest relevant to the subject of the work or meeting in which you have been asked to participate in or contribute towards **and** any interest that could be affected by the outcome of the meeting or work. You must also declare relevant interests of your immediate family members (see definition below) and, if you are aware of it, relevant interests of other parties with whom you have substantial common interests and which may be perceived as unduly influencing your judgement (e.g. employer, close professional associates, administrative unit or department).

Please complete this form and submit it to WHO Secretariat if possible at least 4 weeks but no later than 2 weeks before the meeting or work. You must also promptly inform the Secretariat if there is any change in this information prior to, or during the course of, the meeting or work. All experts must complete this form before participation in a WHO activity can be confirmed.

Answering "Yes" to a question on this form does not automatically disqualify you or limit your participation in a WHO activity. Your answers will be reviewed by the Secretariat to determine whether you have a conflict of interest relevant to the subject at hand. One of the outcomes listed in the next paragraph can occur depending on the circumstances (e.g. nature and magnitude of the interest, timeframe and duration of the interest).

The Secretariat may conclude that no potential conflict exists or that the interest is irrelevant or insignificant. If, however, a declared interest is determined to be potentially or clearly significant, one or more of the following three measures for managing the conflict of interest may be applied. The Secretariat (i) allows full participation, with public disclosure of your interest; (ii) mandates partial exclusion (i.e., you will be excluded from that portion of the meeting or work related to the declared interest and from the corresponding decision making process); or (iii) mandates total exclusion (i.e., you will not be able to participate in any part of the meeting or work).

All potentially significant interests will be **disclosed** to the other participants at the start of the activity and you will be asked if there have been any changes. A summary of all declarations and actions taken to manage any declared interests will be **published** in resulting reports and work products. Furthermore, if the objectivity of the work or meeting in which you are involved is subsequently questioned, the contents of your DOI form may be made available by the Secretariat to persons outside WHO if the Director-General considers such disclosure to be in the best interest of the Organization, after consulting with you. Completing this DOI form means that you agree to these conditions.

If you are unable or unwilling to disclose the details of an interest that may pose a real or perceived conflict, you must disclose that a conflict of interest may exist and the Secretariat may decide that you be totally recused from the meeting or work concerned, after consulting with you.

Name: Hugo Marín Piva
Institution: Caja Costarricense de Seguro Social
Email: hmarinp@ccss.sa.cr

Date and title of meeting or work, including description of subject matter to be considered (if a number of substances or processes are to be evaluated, a list should be attached by the organizer of the activity):

__Evaluación de tecnología sanitaria parcial (breve o corta) de Erlotinib
Evaluación de tecnología sanitaria completa de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con progresión luego de recibir tratamiento de primera línea con interferones.

Please answer each of the questions below. If the answer to any of the questions is "yes", briefly describe the circumstances on the last page of the form.

The term "you" refers to yourself and your immediate family members (i.e., spouse (or partner with whom you have a similar close personal relationship) and your children). "Commercial entity" includes any commercial business, an industry association, research institution or other enterprise whose funding is significantly derived from commercial sources with an interest related to the subject of the meeting or work. "Organization" includes a governmental, international or non-profit organization. "Meeting" includes a series or cycle of meetings.

Declaración de Hugo Marín / Página 2 de 4

EMPLOYMENT AND CONSULTING

Within the past 4 years, have you received remuneration from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

- 1a Employment Yes No
- 1b Consulting, including service as a technical or other advisor Yes No

RESEARCH SUPPORT

Within the past 4 years, have you or has your research unit received support from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

- 2a Research support, including grants, collaborations, sponsorships, and other funding Yes No
- 2b Non-monetary support valued at more than US \$1000 overall (include equipment, facilities, research assistants, paid travel to meetings, etc.) Yes No
- Support (including honoraria) for being on a speakers bureau, giving speeches or training for a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

INVESTMENT INTERESTS

Do you have current investments (valued at more than US \$10 000 overall) in a commercial entity with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also include indirect investments such as a trust or holding company. You may exclude mutual funds, pension funds or similar investments that are broadly diversified and on which you exercise no control.

- 3a Stocks, bonds, stock options, other securities (e.g., short sales) Yes No
- 3b Commercial business interests (e.g., proprietorships, partnerships, joint ventures, board memberships, controlling interest in a company) Yes No

INTELLECTUAL PROPERTY

Do you have any intellectual property rights that might be enhanced or diminished by the outcome of the meeting or work?

- 4a Patents, trademarks, or copyrights (including pending applications) Yes No
- 4b Proprietary know-how in a substance, technology or process Yes No

PUBLIC STATEMENTS AND POSITIONS (during the past 3 years)

- 5a As part of a regulatory, legislative or judicial process, have you provided an expert opinion or testimony, related to the subject of the meeting or work, for a commercial entity or other organization? Yes No
- 5b Have you held an office or other position, paid or unpaid, where you represented interests or defended a position related to the subject of the meeting or work? Yes No

ADDITIONAL INFORMATION

- 6a If not already disclosed above, have you worked for the competitor of a product that is the subject of the meeting or work, or will your participation in the meeting or work enable you to obtain access to a competitor's confidential proprietary information, or create for you a personal, professional, financial or business competitive advantage? Yes No
- 6b To your knowledge, would the outcome of the meeting or work benefit or adversely affect interests of others with whom you have substantial common personal, professional, financial or business interests (such as your adult children or siblings, close professional colleagues, administrative unit or department)? Yes No
- 6c Excluding WHO, has any person or entity paid or contributed towards your travel costs in connection with this WHO meeting or work? Yes No

Declaración de Hugo Marín / Página 3 de 4

6d Have you received any payments (other than for travel costs) or honoraria for speaking publicly on the subject of this WHO meeting or work? Yes No

6e Is there any other aspect of your background or present circumstances not addressed above that might be perceived as affecting your objectivity or independence? Yes No

7. **TOBACCO OR TOBACCO PRODUCTS** (*answer without regard to relevance to the subject of the meeting or work*)
 Within the past 4 years, have you had employment or received research support or other funding from, or had any other professional relationship with, an entity directly involved in the production, manufacture, distribution or sale of tobacco or tobacco products or representing the interests of any such entity? Yes No

EXPLANATION OF "YES" RESPONSES: If the answer to any of the above questions is "yes", check above and briefly describe the circumstances on this page. If you do not describe the nature of an interest or if you do not provide the amount or value involved where relevant, the conflict will be assumed to be significant.

Nos. 1 - 4: Type of interest, question number and category (e.g., Intellectual Property 4.a copyrights) and basic descriptive details.	Name of company, organization, or institution	Belongs to you, a family member, employer, research unit or other?	Amount of income or value of interest (if not disclosed, is assumed to be significant)	Current interest (or year ceased)

Nos. 5-6: Describe the subject, specific circumstances, parties involved, time frame and other relevant details

CONSENT TO DISCLOSURE. By completing and signing this form, you consent to the disclosure of any relevant conflicts to other meeting participants and in the resulting report or work product.

DECLARATION. I hereby declare on my honour that the disclosed information is true and

Declaración de Hugo Marín / Página 4 de 4

Should there be any change to the above information, I will promptly notify the responsible staff of WHO and complete a new declaration of interest form that describes the changes. This includes any change that occurs before or during the meeting or work itself and through the period up to the publication of the final results or completion of the activity concerned.

Date: _13 de Julio de 2016 _____

Signature _____ **HUGO
MARIN PIVA
(FIRMA)**

Firmado digitalmente por HUGO
MARIN PIVA (FIRMA)
Nombre de reconocimiento (DN):
serialNumber=CPF-02-0528-0701,
sn=MARIN PIVA, givenName=HUGO,
c=CR, o=PERSONA FISICA,
ou=CIUDADANO, cn=HUGO MARIN
PIVA (FIRMA)
Fecha: 2016.07.13 21:22:40 -06'00'

WHO 850 E LEG (16/06/2010)

Declaración de Marcela Cortés / Página 1 de 4

DECLARATION OF INTERESTS FOR WHO EXPERTS

WHO's work on global health issues requires the assistance of external experts who **may have interests related to their expertise**. To ensure the highest integrity and public confidence in its activities, WHO requires that experts serving in an advisory role disclose any circumstances that could give rise to a potential conflict of interest related to the subject of the activity in which they will be involved.

All experts serving in an advisory role must disclose any circumstances that could represent a **potential conflict of interest** (i.e., any interest that may affect, or may reasonably be perceived to affect, the expert's objectivity and independence). You must disclose on this Declaration of Interest (DOI) form any financial, professional or other interest relevant to the subject of the work or meeting in which you have been asked to participate in or contribute towards and any interest that could be affected by the outcome of the meeting or work. You must also declare relevant interests of your immediate family members (see definition below) and, if you are aware of it, relevant interests of other parties with whom you have substantial common interests and which may be perceived as unduly influencing your judgement (e.g. employer, close professional associates, administrative unit or department).

Please complete this form and submit it to WHO Secretariat if possible at least 4 weeks but no later than 2 weeks before the meeting or work. You must also promptly inform the Secretariat if there is any change in this information prior to, or during the course of, the meeting or work. All experts must complete this form before participation in a WHO activity can be confirmed.

Answering "Yes" to a question on this form does not automatically disqualify you or limit your participation in a WHO activity. Your answers will be reviewed by the Secretariat to determine whether you have a conflict of interest relevant to the subject at hand. One of the outcomes listed in the next paragraph can occur depending on the circumstances (e.g. nature and magnitude of the interest, timeframe and duration of the interest).

The Secretariat may conclude that no potential conflict exists or that the interest is irrelevant or insignificant. If, however, a declared interest is determined to be potentially or clearly significant, one or more of the following three measures for managing the conflict of interest may be applied. The Secretariat (i) allows full participation, with public disclosure of your interest; (ii) mandates partial exclusion (i.e., you will be excluded from that portion of the meeting or work related to the declared interest and from the corresponding decision making process); or (iii) mandates total exclusion (i.e., you will not be able to participate in any part of the meeting or work).

All potentially significant interests will be **disclosed** to the other participants at the start of the activity and you will be asked if there have been any changes. A summary of all declarations and actions taken to manage any declared interests will be **published** in resulting reports and work products. Furthermore, if the objectivity of the work or meeting in which you are involved is subsequently questioned, the contents of your DOI form may be made available by the Secretariat to persons outside WHO if the Director-General considers such disclosure to be in the best interest of the Organization, after consulting with you. Completing this DOI form means that you agree to these conditions.

If you are unable or unwilling to disclose the details of an interest that may pose a real or perceived conflict, you must disclose that a conflict of interest may exist and the Secretariat may decide that you be totally recused from the meeting or work concerned, after consulting with you.

Name: MARCELA CORTES JOFRE
Institution: IHCAI-CHILE
Email: pmarcelacortes@gmail.com

Date and title of meeting or work, including description of subject matter to be considered (if a number of substances or processes are to be evaluated, a list should be attached by the organizer of the activity):

Please answer each of the questions below. If the answer to any of the questions is "yes", briefly describe the circumstances on the last page of the form.

The term "you" refers to yourself and your immediate family members (i.e., spouse (or partner with whom you have a similar close personal relationship) and your children). "Commercial entity" includes any commercial business, an industry association, research institution or other enterprise whose funding is significantly derived from commercial sources with an interest related to the subject of the meeting or work. "Organization" includes a governmental, international or non-profit organization. "Meeting" includes a series or cycle of meetings.

Declaración de Marcela Cortés / Página 2 de 4

EMPLOYMENT AND CONSULTING
Within the past 4 years, have you received remuneration from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

1a Employment Yes No

1b Consulting, including service as a technical or other advisor Yes No

RESEARCH SUPPORT
Within the past 4 years, have you or has your research unit received support from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

2a Research support, including grants, collaborations, sponsorships, and other funding Yes No

2b Non-monetary support valued at more than US \$1000 overall (include equipment, facilities, research assistants, paid travel to meetings, etc.) Yes No

Support (including honoraria) for being on a speakers bureau, giving speeches or training for a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

INVESTMENT INTERESTS
Do you have current investments (valued at more than US \$10 000 overall) in a commercial entity with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also include indirect investments such as a trust or holding company. You may exclude mutual funds, pension funds or similar investments that are broadly diversified and on which you exercise no control.

3a Stocks, bonds, stock options, other securities (e.g., short sales) Yes No

3b Commercial business interests (e.g., proprietorships, partnerships, joint ventures, board memberships, controlling interest in a company) Yes No

INTELLECTUAL PROPERTY
Do you have any intellectual property rights that might be enhanced or diminished by the outcome of the meeting or work?

4a Patents, trademarks, or copyrights (including pending applications) Yes No

4b Proprietary know-how in a substance, technology or process Yes No

PUBLIC STATEMENTS AND POSITIONS (during the past 3 years)

5a As part of a regulatory, legislative or judicial process, have you provided an expert opinion or testimony, related to the subject of the meeting or work, for a commercial entity or other organization? Yes No

5b Have you held an office or other position, paid or unpaid, where you represented interests or defended a position related to the subject of the meeting or work? Yes No

ADDITIONAL INFORMATION

6a If not already disclosed above, have you worked for the competitor of a product that is the subject of the meeting or work, or will your participation in the meeting or work enable you to obtain access to a competitor's confidential proprietary information, or create for you a personal, professional, financial or business competitive advantage? Yes No

6b To your knowledge, would the outcome of the meeting or work benefit or adversely affect interests of others with whom you have substantial common personal, professional, financial or business interests (such as your adult children or siblings, close professional colleagues, administrative unit or department)? Yes No

6c Excluding WHO, has any person or entity paid or contributed towards your travel costs in Yes No

Declaración de Marcela Cortés / Página 3 de 4

connection with this WHO meeting or work?

6d Have you received any payments (other than for travel costs) or honoraria for speaking publicly on the subject of this WHO meeting or work? Yes No

6e Is there any other aspect of your background or present circumstances not addressed above that might be perceived as affecting your objectivity or independence? Yes No

7. TOBACCO OR TOBACCO PRODUCTS (answer without regard to relevance to the subject of the meeting or work)
 Within the past 4 years, have you had employment or received research support or other funding from, or had any other professional relationship with, an entity directly involved in the production, manufacture, distribution or sale of tobacco or tobacco products or representing the interests of any such entity? Yes No

EXPLANATION OF "YES" RESPONSES: If the answer to any of the above questions is "yes", check above and briefly describe the circumstances on this page. If you do not describe the nature of an interest or if you do not provide the amount or value involved where relevant, the conflict will be assumed to be significant.

Nos. 1 - 4: Type of interest, question number and category (e.g., Intellectual Property 4.a copyrights) and basic descriptive details.	Name of company, organization, or institution	Belongs to you, a family member, employer, research unit or other?	Amount of income or value of interest (if not disclosed, is assumed to be significant)	Current interest (or year ceased)

Nos. 5-6: Describe the subject, specific circumstances, parties involved, time frame and other relevant details

CONSENT TO DISCLOSURE. By completing and signing this form, you consent to the disclosure of any relevant conflicts to other meeting participants and in the resulting report or work product.

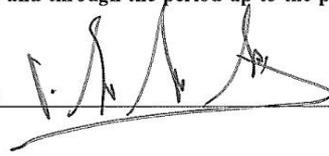
Declaración de Marcela Cortés / Página 4 de 4

DECLARATION. I hereby declare on my honour that the disclosed information is true and complete to the best of my knowledge.

Should there be any change to the above information, I will promptly notify the responsible staff of WHO and complete a new declaration of interest form that describes the changes. This includes any change that occurs before or during the meeting or work itself and through the period up to the publication of the final results or completion of the activity concerned.

Date: JULY 14th, 2016

Signature



WHO 850 E LEG (16/06/2010)

Declaración de Mario Tristán / Página 1 de 3

DECLARATION OF INTERESTS FOR WHO EXPERTS Attention: C. Vickers

The assistance of distinguished authorities knowledgeable in a variety of medical and scientific professions is essential to the solution of international health issues. **It is expected that persons qualified to serve as an expert for the World Health Organization (WHO) may have private interests related to the subject of their expertise. At the same time, it is imperative that situations be avoided in which such interests may unduly affect, or may be perceived to affect, an expert's impartiality or the outcome of work in which he/she was involved.**

To assure the highest integrity, and hence public confidence, in the activities of the Organization, WHO regulations and policies require that all experts serving in an advisory role disclose any circumstances which could give rise to a **potential conflict of interest** (i.e., any interest which may affect, or may reasonably be perceived to affect, the expert's objectivity and independence). Accordingly, in this Declaration of Interest form, you are requested to disclose any financial, professional or other interest relevant to the subject of the work or meeting in which you will be involved and any interest that could be significantly affected by the outcome of the meeting or work. You are also asked to declare relevant interests of others who may, or may be perceived to, unduly influence your judgment, such as immediate family members, employers, close professional associates or any others with whom you have a substantial common personal, financial or professional interest.

Kindly complete this form and submit it to WHO Secretariat, well in advance of the meeting or work. You are also asked to inform the Secretariat of any change in this information that occurs before or during the course of the meeting or work. If WHO considers that a potential conflict of interest exists, one of several outcomes can occur, depending on the circumstances involved: (i) you may be invited to continue to participate in the meeting or work, provided that your interest would be publicly disclosed; (ii) you may be asked not to take part in the portion of the meeting, discussion or work related to your interest, or not participate in related decisions; or (iii) you may be asked not to take part in the meeting or work altogether. Non-completion of the DOI form would preclude further consideration of an expert's participation.

Experts are requested to agree that any relevant conflicts may be **publicly disclosed** to other meeting participants and in the resulting report or other work product. The Secretariat will assume that you consent to such a disclosure, unless you check "no" in the space provided on the last page of this form. The information disclosed by you **may later be made available** to persons outside of WHO if the objectivity of the work or meeting in which you are involved is questioned and the Director-General considers disclosure to be in the best interests of the Organization, although only after discussion with you.

Name: Mario Tristán López
Institution: IHCAI Fundation - Cochrane Centroamerica
Email: mtristan@ihcai.org

Date and title of meeting or work, including description of subject-matter to be considered (if a number of substances or processes are to be evaluated, a list should be attached):

DRAFT WHO/IPCS GUIDANCE ON MUTAGENICITY TESTING FOR CHEMICAL RISK ASSESSMENT

Please answer each of the questions below. If the answer to any of the questions is "yes", briefly describe the circumstances on the last page of the form.

The term "you" refers to yourself, your employer and your immediate family members (i.e., spouse (or partner with whom you have a similar close personal relationship) and your minor children). "Commercial entity" includes -- aside from any commercial business -- an industry association, research institution or other enterprise whose funding is significantly derived from commercial sources having an interest related to the subject of the meeting or work. "Organization" includes a governmental, international or non-profit organization. "Meeting" includes a series or cycle of meetings.

EMPLOYMENT AND CONSULTING

***Within the past 3 years, have you received remuneration from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?
Please also report any application or negotiation for future work.***

1a Employment

Yes No

1b Consulting, including service as a technical or other advisor

Yes No

Declaración de Mario Tristán / Página 2 de 3

RESEARCH SUPPORT

Within the past 3 years, have you or your department or research unit received support or funding from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also report any application or award for future research support.

- 2a Research support, including grants, collaborations, sponsorships, and other funding Yes No
- 2b Non-monetary support valued at more than US\$1000 overall (include equipment, facilities, research assistants, paid travel to meetings, etc.) Yes No

INVESTMENT INTERESTS

Do you have current investments (valued at more than US\$10 000 overall) in a commercial entity with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also include indirect investments such as a trust or holding company. You may exclude mutual funds, pension funds or similar investments that are broadly diversified.

- 3a Stocks, bonds, stock options, other securities (e.g., short sales) Yes No
- 3b Commercial business interests (e.g., proprietorships, partnerships, joint ventures) Yes No

INTELLECTUAL PROPERTY

Do you have any current intellectual property rights that might be enhanced or diminished by the outcome of the meeting or work?

- 4a Patents, trademarks, or copyrights (also include pending applications) Yes No
- 4b Proprietary know-how in a substance, technology or process Yes No

PUBLIC STATEMENTS AND POSITIONS (during the past 3 years)

- 5a As part of a regulatory, legislative or judicial process, have you provided an expert opinion or testimony, related to the subject of the meeting or work, for a commercial entity or other organization? Yes No
- 5b Have you held an office or other position, paid or unpaid, where you may be expected to represent interests or defend a position related to the subject of the meeting or work? Yes No

ADDITIONAL INFORMATION

- 6a If not already disclosed above, have you worked for the competitor of a product which is the subject of the meeting or work, or will your participation in the meeting or work enable you to obtain access to a competitor's confidential proprietary information, or create for you a financial or commercial competitive advantage? Yes No
- 6b To your knowledge, would the outcome of the meeting or work benefit or adversely affect interests of others with whom you have substantial common personal, financial or professional interests (such as your adult children or siblings, close professional colleagues, administrative unit or department)? Yes No
- 6c Is there any other aspect of your background or present circumstances not addressed above that might be perceived as affecting your objectivity or independence? Yes No

TOBACCO OR TOBACCO PRODUCTS (answer without regard to relevancy to the subject of the meeting or work)

7. Within the past 3 years, have you had employment or received research support or other funding from the tobacco industry or had any other professional relationship with an entity, directly involved in the production, manufacture, distribution or sale of tobacco or tobacco products or representing the interests of any such entity? Yes No

Declaración de Mario Tristán / Página 3 de 3

EXPLANATION OF "YES" RESPONSES: If the answer to any of the above questions is "yes", check above and briefly describe the circumstances on this page. If you do not provide, the amount or value of the interest, where requested, it will be assumed to be significant.

Nos. 1 - 4: 7 Type of interest, question number and category (e.g., Intellectual Property 4.a copyrights) and basic descriptive details.	Name of company, organization, or institution	Belongs to you, a family member, employer, research unit or other?	Amount of income or value of interest (if not disclosed, is assumed to be significant)	Current interest (or year ceased)

Nos. 5-6: Describe the subject, specific circumstances, parties involved, time frame and other relevant details

CONSENT TO DISCLOSURE. The Secretariat will assume that you consent to the disclosure of any relevant conflicts to other meeting participants and in the resulting report or work product, unless you check "no" in the space provided here. If you check "no", the Secretariat will not disclose the information without your prior approval, although this may result in your not being able to participate in the meeting or conference. No:

DECLARATION. I hereby declare on my honour that the disclosed information is true and complete to the best of my knowledge.

Should there be any change to the above information due to the fact that I acquire additional interests, I will notify the responsible staff of WHO and complete a new declaration of interests detailing the changes. This includes any change which occurs before or during the meeting or work itself and through the period up to the publication of the final results.

Date: July 13th, 2016 Signature 

Declaración de José Pablo Gutierrez / Página 1 de 4

DECLARATION OF INTERESTS FOR WHO EXPERTS

WHO's work on global health issues requires the assistance of external experts who **may have interests related to their expertise**. To ensure the highest integrity and public confidence in its activities, WHO requires that experts serving in an advisory role disclose any circumstances that could give rise to a potential conflict of interest related to the subject of the activity in which they will be involved.

All experts serving in an advisory role must disclose any circumstances that could represent a **potential conflict of interest** (i.e., any interest that may affect, or may reasonably be perceived to affect, the expert's objectivity and independence). You must disclose on this Declaration of Interest (DOI) form any financial, professional or other interest relevant to the subject of the work or meeting in which you have been asked to participate in or contribute towards and any interest that could be affected by the outcome of the meeting or work. You must also declare relevant interests of your immediate family members (see definition below) and, if you are aware of it, relevant interests of other parties with whom you have substantial common interests and which may be perceived as unduly influencing your judgement (e.g. employer, close professional associates, administrative unit or department).

Please complete this form and submit it to WHO Secretariat if possible at least 4 weeks but no later than 2 weeks before the meeting or work. You must also promptly inform the Secretariat if there is any change in this information prior to, or during the course of, the meeting or work. All experts must complete this form before participation in a WHO activity can be confirmed.

Answering "Yes" to a question on this form does not automatically disqualify you or limit your participation in a WHO activity. Your answers will be reviewed by the Secretariat to determine whether you have a conflict of interest relevant to the subject at hand. One of the outcomes listed in the next paragraph can occur depending on the circumstances (e.g. nature and magnitude of the interest, timeframe and duration of the interest).

The Secretariat may conclude that no potential conflict exists or that the interest is irrelevant or insignificant. If, however, a declared interest is determined to be potentially or clearly significant, one or more of the following three measures for managing the conflict of interest may be applied. The Secretariat (i) allows full participation, with public disclosure of your interest; (ii) mandates partial exclusion (i.e., you will be excluded from that portion of the meeting or work related to the declared interest and from the corresponding decision making process); or (iii) mandates total exclusion (i.e., you will not be able to participate in any part of the meeting or work).

All potentially significant interests will be **disclosed** to the other participants at the start of the activity and you will be asked if there have been any changes. A summary of all declarations and actions taken to manage any declared interests will be **published** in resulting reports and work products. Furthermore, if the objectivity of the work or meeting in which you are involved is subsequently questioned, the contents of your DOI form may be made available by the Secretariat to persons outside WHO if the Director-General considers such disclosure to be in the best interest of the Organization, after consulting with you. Completing this DOI form means that you agree to these conditions.

If you are unable or unwilling to disclose the details of an interest that may pose a real or perceived conflict, you must disclose that a conflict of interest may exist and the Secretariat may decide that you be totally recused from the meeting or work concerned, after consulting with you.

Name: José P. Gutierrez-Schwanhauser
Institution: Caja Costarricense de Seguro Social
Email: jpgutis@gmail.com or jgutierrez@hnn.sa.cr

Date and title of meeting or work, including description of subject matter to be considered (if a number of substances or processes are to be evaluated, a list should be attached by the organizer of the activity):

___ Evaluación de tecnología sanitaria parcial (breve o corta) de Erlotinib
Evaluación de tecnología sanitaria completa de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con progresión luego de recibir tratamiento de primera línea con interferones.

Please answer each of the questions below. If the answer to any of the questions is "yes", briefly describe the circumstances on the last page of the form.

Declaración de José Pablo Gutierrez / Página 2 de 4

The term "you" refers to yourself and your immediate family members (i.e., spouse (or partner with whom you have a similar close personal relationship) and your children). "Commercial entity" includes any commercial business, an industry association, research institution or other enterprise whose funding is significantly derived from commercial sources with an interest related to the subject of the meeting or work. "Organization" includes a governmental, international or non-profit organization. "Meeting" includes a series or cycle of meetings.

EMPLOYMENT AND CONSULTING

Within the past 4 years, have you received remuneration from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

- 1a Employment Yes No
- 1b Consulting, including service as a technical or other advisor Yes No

RESEARCH SUPPORT

Within the past 4 years, have you or has your research unit received support from a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

- 2a Research support, including grants, collaborations, sponsorships, and other funding Yes No
- 2b Non-monetary support valued at more than US \$1000 overall (include equipment, facilities, research assistants, paid travel to meetings, etc.) Yes No
- Support (including honoraria) for being on a speakers bureau, giving speeches or training for a commercial entity or other organization with an interest related to the subject of the meeting or work?

INVESTMENT INTERESTS

Do you have current investments (valued at more than US \$10 000 overall) in a commercial entity with an interest related to the subject of the meeting or work? Please also include indirect investments such as a trust or holding company. You may exclude mutual funds, pension funds or similar investments that are broadly diversified and on which you exercise no control.

- 3a Stocks, bonds, stock options, other securities (e.g., short sales) Yes No
- 3b Commercial business interests (e.g., proprietorships, partnerships, joint ventures, board memberships, controlling interest in a company) Yes No

INTELLECTUAL PROPERTY

Do you have any intellectual property rights that might be enhanced or diminished by the outcome of the meeting or work?

- 4a Patents, trademarks, or copyrights (including pending applications) Yes No
- 4b Proprietary know-how in a substance, technology or process Yes No

PUBLIC STATEMENTS AND POSITIONS (during the past 3 years)

- 5a As part of a regulatory, legislative or judicial process, have you provided an expert opinion or testimony, related to the subject of the meeting or work, for a commercial entity or other organization? Yes No
- 5b Have you held an office or other position, paid or unpaid, where you represented interests or defended a position related to the subject of the meeting or work? Yes No

ADDITIONAL INFORMATION

- 6a If not already disclosed above, have you worked for the competitor of a product that is the subject of the meeting or work, or will your participation in the meeting or work enable you to obtain access to a competitor's confidential proprietary information, or create for you a personal, professional, financial or business competitive advantage? Yes No

Declaración de José Pablo Gutierrez / Página 3 de 4

- 6b To your knowledge, would the outcome of the meeting or work benefit or adversely affect interests of others with whom you have substantial common personal, professional, financial or business interests (such as your adult children or siblings, close professional colleagues, administrative unit or department)? Yes No
- 6c Excluding WHO, has any person or entity paid or contributed towards your travel costs in connection with this WHO meeting or work? Yes No
- 6d Have you received any payments (other than for travel costs) or honoraria for speaking publicly on the subject of this WHO meeting or work? Yes No
- 6e Is there any other aspect of your background or present circumstances not addressed above that might be perceived as affecting your objectivity or independence? Yes No
7. **TOBACCO OR TOBACCO PRODUCTS** (*answer without regard to relevance to the subject of the meeting or work*)
 Within the past 4 years, have you had employment or received research support or other funding from, or had any other professional relationship with, an entity directly involved in the production, manufacture, distribution or sale of tobacco or tobacco products or representing the interests of any such entity? Yes No

EXPLANATION OF "YES" RESPONSES: If the answer to any of the above questions is "yes", check above and briefly describe the circumstances on this page. **If you do not describe the nature of an interest or if you do not provide the amount or value involved where relevant, the conflict will be assumed to be significant.**

Nos. 1 - 4: Type of interest, question number and category (e.g., Intellectual Property 4.a copyrights) and basic descriptive details.	Name of company, organization, or institution	Belongs to you, a family member, employer, research unit or other?	Amount of income or value of interest (if not disclosed, is assumed to be significant)	Current interest (or year ceased)

Declaración de José Pablo Gutierrez / Página 4 de 4

Nos. 5-6: Describe the subject, specific circumstances, parties involved, time frame and other relevant details

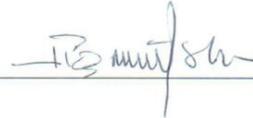
CONSENT TO DISCLOSURE. By completing and signing this form, you consent to the disclosure of any relevant conflicts to other meeting participants and in the resulting report or work product.

DECLARATION. I hereby declare on my honour that the disclosed information is true and complete to the best of my knowledge.

Should there be any change to the above information, I will promptly notify the responsible staff of WHO and complete a new declaration of interest form that describes the changes. This includes any change that occurs before or during the meeting or work itself and through the period up to the publication of the final results or completion of the activity concerned.

Date: _13 de Julio de 2016 _____

Signature _____



ANEXO 2. Estrategias de Búsqueda

Estrategia de búsqueda Esclerosis Múltiple /

Población:

Multiple Sclerosis/drug therapy*[MeSH Terms]

Multiple Sclerosis/pathology [MeSH Terms]

Multiple Sclerosis[Title/Abstract]

"MS"[Title/Abstract]

"clinically isolated syndrome"[Title/Abstract]

"CIS"[Title/Abstract]

"relapsing-remitting MS"[Title/Abstract]

"RRMS"[Title/Abstract]

"primary progressive MS"[Title/Abstract]

"PPMS"[Title/Abstract]

"secondary progressive MS"[Title/Abstract]

"SPMS"[Title/Abstract]

Intervención:

"natalizumab"[MeSH Terms]

"natalizumab"[Title/Abstract]

"Natalizumab/therapeutic use"[MeSH Terms]

"Tysabri"[Title/Abstract]

Comparadores:

"Fingolimod Hydrochloride/therapeutic use" [MeSH Terms]

"Fingolimod Hydrochloride" [Title/Abstract]

Fingolimod[Title/Abstract]

"alemtuzumab" [Title/Abstract]

Outcomes (Resultados)

"clinical relapses"[Title/Abstract]

"disability progression"[Title/Abstract]

"adverse events"[Title/Abstract]

"AEs"[Title/Abstract]

"Safety for long-term use"[Title/Abstract]

"efficacy for long-term use"[Title/Abstract]

disability worsening [Title/Abstract]

treatment discontinuation due to AEs [Title/Abstract]

Serious adverse events [Title/Abstract]

Búsqueda en PubMed

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#36	Add	Search (#34 AND #35)	12	23:19:11
#35	Add	Search (systematic review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711])	195797	23:18:29
#34	Add	Search (#13 AND #18 AND #23 AND #33)	59	23:12:23
#33	Add	Search (#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	111857	23:11:02
#32	Add	Search Serious adverse events[Title/Abstract]	12171	23:09:48
#31	Add	Search treatment discontinuation due to AEs[Title/Abstract]	742	23:09:20
#30	Add	Search disability worsening[Title/Abstract]	45	23:08:53
#29	Add	Search efficacy for long-term use[Title/Abstract]	1548	23:08:17
#28	Add	Search Safety for long-term use[Title/Abstract]	1306	23:07:34
#27	Add	Search AEs[Title/Abstract]	11316	23:06:55
#26	Add	Search adverse events[Title/Abstract]	104008	23:06:45
#25	Add	Search disability progression[Title/Abstract]	732	23:06:00
#24	Add	Search clinical relapses[Title/Abstract]	406	23:05:51
#23	Add	Search (#19 OR #20 OR #21 OR #22)	3233	23:04:52
#22	Add	Search Fingolimod[Title/Abstract]	1262	23:01:57
#21	Add	Search alemtuzumab[Title/Abstract]	2022	23:01:22
#20	Add	Search Fingolimod Hydrochloride[Title/Abstract]	24	23:00:47
#19	Add	Search "fingolimod hydrochloride/therapeutic use"[MeSH Terms]	229	23:00:10
#18	Add	Search (#14 OR #15 OR #16 OR #17)	2029	22:59:15
#17	Add	Search Tysabri[Title/Abstract]	139	22:58:40
#16	Add	Search "natalizumab/therapeutic use"[MeSH Terms]	189	22:58:23
#15	Add	Search natalizumab[Title/Abstract]	1803	22:58:00
#14	Add	Search "natalizumab"[MeSH Terms]	1189	22:57:34
#13	Add	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	399352	22:56:08
#12	Add	Search SPMS[Title/Abstract]	1017	22:51:43
#11	Add	Search multiple sclerosis[Title/Abstract]	62607	22:49:44
#10	Add	Search secondary progressive MS[Title/Abstract]	861	22:49:19
#9	Add	Search PPMS[Title/Abstract]	725	22:49:03
#8	Add	Search primary progressive MS[Title/Abstract]	503	22:48:40
#7	Add	Search RRMS[Title/Abstract]	2452	22:44:19
#6	Add	Search relapsing-remitting MS[Title/Abstract]	2429	22:44:04
#5	Add	Search CIS[Title/Abstract]	100779	22:43:49
#4	Add	Search clinically isolated syndrome[Title/Abstract]	975	22:43:13
#3	Add	Search MS[Title/Abstract]	267396	22:42:56
#2	Add	Search Multiple Sclerosis/pathology[MeSH Terms]	8256	22:42:23
#1	Add	Search "multiple sclerosis/drug therapy"[MeSH Terms]	9365	22:41:42

Recent queries in pubmed

Search,Query,Items found,Time

#36,"Search (#34 AND #35)",12,23:19:11

#35,"Search (systematic review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711])",195797,23:18:29

#34,"Search (#13 AND #18 AND #23 AND #33)",59,23:12:23

#33,"Search (#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)",111857,23:11:02

#32,"Search Serious adverse events[Title/Abstract]",12171,23:09:48

#31,"Search treatment discontinuation due to AEs[Title/Abstract]",742,23:09:20

#30,"Search disability worsening[Title/Abstract]",45,23:08:53

#29,"Search efficacy for long-term use[Title/Abstract]",1548,23:08:17

#28,"Search Safety for long-term use[Title/Abstract]",1306,23:07:34

#27,"Search AEs[Title/Abstract]",11316,23:06:55

#26,"Search adverse events[Title/Abstract]",104008,23:06:45

#25,"Search disability progression[Title/Abstract]",732,23:06:00

#24,"Search clinical relapses[Title/Abstract]",406,23:05:51

#23,"Search (#19 OR #20 OR #21 OR #22)",3233,23:04:52

#22,"Search Fingolimod[Title/Abstract]",1262,23:01:57

#21,"Search alemtuzumab[Title/Abstract]",2022,23:01:22

- #20,"Search Fingolimod Hydrochloride[Title/Abstract]",24,23:00:47
- #19,"Search ""fingolimod hydrochloride/therapeutic use""[MeSH Terms]",229,23:00:10
- #18,"Search (#14 OR #15 OR #16 OR #17)",2029,22:59:15
- #17,"Search Tysabri[Title/Abstract]",139,22:58:40
- #16,"Search ""natalizumab/therapeutic use""[MeSH Terms]",189,22:58:23
- #15,"Search natalizumab[Title/Abstract]",1803,22:58:00
- #14,"Search ""natalizumab""[MeSH Terms]",1189,22:57:34
- #13,"Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)",399352,22:56:08
- #12,"Search SPMS[Title/Abstract]",1017,22:51:43
- #11,"Search multiple sclerosis[Title/Abstract]",62607,22:49:44
- #10,"Search secondary progressive MS[Title/Abstract]",861,22:49:19
- #9,"Search PPMS[Title/Abstract]",725,22:49:03
- #8,"Search primary progressive MS[Title/Abstract]",503,22:48:40
- #7,"Search RRMS[Title/Abstract]",2452,22:44:19
- #6,"Search relapsing-remitting MS[Title/Abstract]",2429,22:44:04
- #5,"Search CIS[Title/Abstract]",100779,22:43:49
- #4,"Search clinically isolated syndrome[Title/Abstract]",975,22:43:13
- #3,"Search MS[Title/Abstract]",267396,22:42:56
- #2,"Search Multiple Sclerosis/pathology[MeSH Terms]",8256,22:42:23
- #1,"Search ""multiple sclerosis/drug therapy""[MeSH Terms]",9365,22:41:42

Búsqueda de RS en PubMed

Search: (((("multiple sclerosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR (Multiple Sclerosis/pathology[MeSH Terms]) OR (MS[Title/Abstract]) OR (clinically isolated syndrome[Title/Abstract]) OR (CIS[Title/Abstract]) OR (relapsing-remitting MS[Title/Abstract]) OR (RRMS[Title/Abstract]) OR (primary progressive MS[Title/Abstract]) OR (PPMS[Title/Abstract]) OR (secondary progressive MS[Title/Abstract]) OR (multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR (SPMS[Title/Abstract])) AND (("natalizumab"[MeSH Terms]) OR (natalizumab[Title/Abstract]) OR ("natalizumab/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (Tysabri[Title/Abstract])) AND (("fingolimod hydrochloride/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (Fingolimod Hydrochloride[Title/Abstract]) OR (alemtuzumab[Title/Abstract]) OR (Fingolimod[Title/Abstract])) AND ((clinical relapses[Title/Abstract]) OR (disability progression[Title/Abstract]) OR (adverse events[Title/Abstract]) OR (AEs[Title/Abstract]) OR (Safety for long-term use[Title/Abstract]) OR (efficacy for long-term use[Title/Abstract]) OR (disability worsening[Title/Abstract]) OR (treatment discontinuation due to AEs[Title/Abstract]) OR (Serious adverse events[Title/Abstract]))) AND (systematic review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal]))

Búsqueda de estudios de todo tipo de diseño

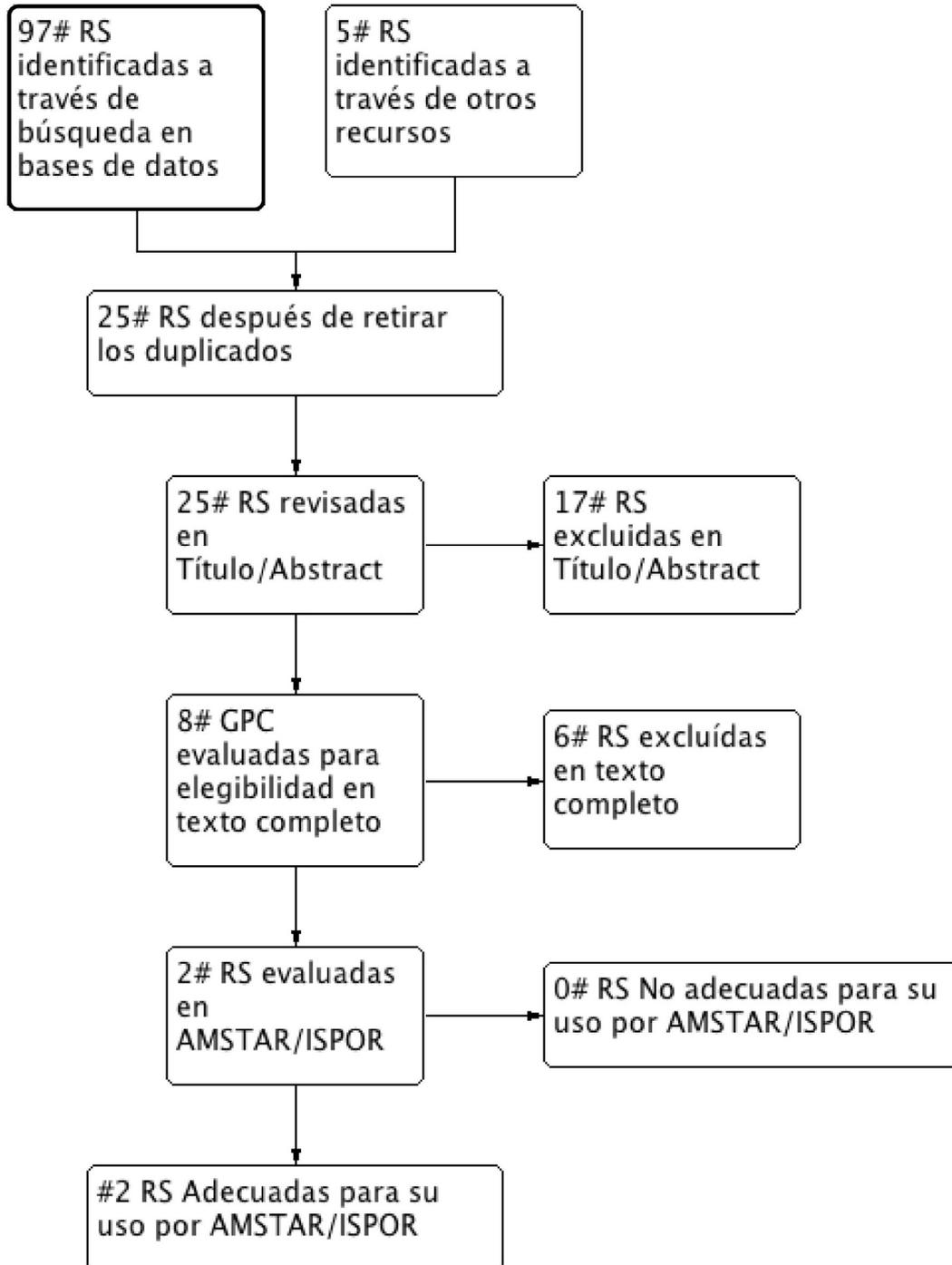
Search: (("multiple sclerosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR (Multiple Sclerosis/pathology[MeSH Terms]) OR (MS[Title/Abstract]) OR (clinically isolated syndrome[Title/Abstract]) OR (CIS[Title/Abstract]) OR (relapsing-remitting MS[Title/Abstract]) OR (RRMS[Title/Abstract]) OR (primary progressive MS[Title/Abstract]) OR (PPMS[Title/Abstract]) OR (secondary progressive MS[Title/Abstract]) OR (multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR (SPMS[Title/Abstract])) AND (("natalizumab"[MeSH Terms]) OR (natalizumab[Title/Abstract]) OR ("natalizumab/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (Tysabri[Title/Abstract])) AND (("fingolimod hydrochloride/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR (Fingolimod Hydrochloride[Title/Abstract]) OR (alemtuzumab[Title/Abstract]) OR (Fingolimod[Title/Abstract])) AND ((clinical relapses[Title/Abstract]) OR (disability

progression[Title/Abstract]) OR (adverse events[Title/Abstract]) OR (AEs[Title/Abstract]) OR (Safety for long-term use[Title/Abstract]) OR (efficacy for long-term use[Title/Abstract]) OR (disability worsening[Title/Abstract]) OR (treatment discontinuation due to AEs[Title/Abstract]) OR (Serious adverse events[Title/Abstract]))

Búsqueda en EBSCO

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&db=ccm&db=mnh&db=a9h&db=rzh&db=awh&db=amed&db=dah&db=byh&db=cgh&db=chh&db=hpi&db=heh&db=hta&db=s3h&db=gnh&db=cmr&db=llh&db=gha&db=ipa&db=eed&db=pdh&db=pzh&db=pbh&db=psyh&db=rss&db=aph&db=afh&db=beh&db=bmh&db=c8h&db=hch&db=nyh&db=nxh&db=nhh&db=bth&db=buh&db=bsh&db=hxh&db=f5h&db=sih&db=owh&db=cmedm&db=ozh&db=oyh&db=oxh&db=npr&db=nrc&db=perc&db=edspdh&db=edspzh&db=nup&db=rrc&db=swrc&db=ddh&db=dme&db=cin20&db=jlh&db=cmh&db=chm&db=pes>&bquery=(TI+(multiple+sclerosis%2fdrug+therapy+OR+Multiple+Sclerosis%2fpathology+OR+MS+OR+clinically+isolated+syndrome+OR+CIS+OR+relapsing-remitting+MS+OR+RRMS+OR+primary+progressive+MS+OR+PPMS+OR+secondary+progressive+MS+OR+multiple+sclerosis+OR+SPMS))+AND+(TI+(Natalizumab+OR+natalizumab%2ftherapeutic+use+OR+Tysabri+AND+fingolimod+hydrochloride%2ftherapeutic+use+OR+Fingolimod+Hydrochloride+OR+alemtuzumab))+AND+(TX+(clinical+relapses+OR+disability+progression+OR+adverse+events+OR+AEs+OR+Safety+for+long-term+use+OR+efficacy+for+long-term+use+OR+disability+worsening+OR+treatment+discontinuation+due+to+AEs+OR+Serious+adverse+events))+AND+(TX+(systematic+review+OR+Meta-Analysis+OR+Meta-Analysis+as+Topic+OR+Meta-Analysis*+OR+Cochrane+Database+Syst+Rev))&type=1&site=ehost-live

ANEXO 3. Esquema PRISMA de la selección y exclusión de los estudios



ANEXO 4. Lista de estudios incluidos y excluidos para el análisis Lista de estudios incluidos

Lista de las 12 revisiones sistemáticas encontradas en PubMed /

1. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 25;4:CD012200. doi: 10.1002/14651858.CD012200.pub2.

Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis.

Filippini G(1), Del Giovane C(2), Clerico M(3), Beiki O(4)(5), Mattoscio M(6), Piazza F(3), Fredrikson S(4), Tramacere I(1), Scalfari A(6), Salanti G(7).

Author information:

(1)Scientific Direction, Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico Carlo Besta, via Celoria, 11, Milan, Italy, 20133.

(2)Cochrane Italy, Department of Diagnostic, Clinical and Public Health Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, Modena, Italy, 41124.

(3)University of Turin, Division of Neurology, AOU San Luigi Gonzaga, Regione Gonzole, 13, Orbassano, Torino, Italy, 10043.

(4)Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 17177.

(5)Department of Epidemiology and Biostatistics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

(6)Department of Medicine, Division of Brain Sciences, Centre for Neuroscience, Wolfson Neuroscience Laboratories, Imperial College London, Du Cane Road, London, UK, W12 0NN.

(7)Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Finkenhubelweg 11, Bern, Switzerland, 3005.

BACKGROUND: The treatment of multiple sclerosis has changed over the last 20 years. The advent of disease-modifying drugs in the mid-1990s heralded a period of rapid progress in the understanding and management of multiple sclerosis. With the support of magnetic resonance imaging early diagnosis is possible, enabling treatment initiation at the time of the first clinical attack. As most of the disease-modifying drugs are associated with adverse events, patients and clinicians need to weigh the benefit and safety of the various early treatment options before taking informed decisions.

OBJECTIVES: 1. to estimate the benefit and safety of disease-modifying drugs that have been evaluated in all studies (randomised or non-randomised) for the treatment of a first clinical attack suggestive of MS compared either with placebo or no treatment; 2. to assess the relative efficacy and safety of disease-modifying drugs according to their benefit and safety; 3. to estimate the benefit and safety of disease-modifying drugs that have been evaluated in all studies (randomised or non-randomised) for treatment started after a first attack ('early treatment') compared with treatment started after a second attack or at another later time point ('delayed treatment').

SEARCH METHODS: We searched the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Trials Register, MEDLINE, Embase, CINAHL, LILACS, clinicaltrials.gov, the WHO trials registry, and US Food and Drug Administration (FDA) reports, and searched for unpublished studies (until December 2016).

SELECTION CRITERIA: We included randomised and observational studies that evaluated one or more drugs as monotherapy in adult participants with a first clinical attack suggestive of MS. We considered evidence on alemtuzumab,

azathioprine, cladribine, daclizumab, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, immunoglobulins, interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif[®], Avonex[®]), laquinimod, mitoxantrone, natalizumab, ocrelizumab, pegylated interferon beta-1a, rituximab and teriflunomide.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two teams of three authors each independently selected studies and extracted data. The primary outcomes were disability-worsening, relapses, occurrence of at least one serious adverse event (AE) and withdrawing from the study or discontinuing the drug because of AEs. Time to conversion to clinically definite MS (CDMS) defined by Poser diagnostic criteria, and probability to discontinue the treatment or dropout for any reason were recorded as secondary outcomes. We synthesized study data using random-effects meta-analyses and performed indirect comparisons between drugs. We calculated odds ratios (OR) and hazard ratios (HR) along with relative 95% confidence intervals (CI) for all outcomes. We estimated the absolute effects only for primary outcomes. We evaluated the credibility of the evidence using the GRADE system.

MAIN RESULTS: We included 10 randomised trials, eight open-label extension studies (OLEs) and four cohort studies published between 2010 and 2016. The overall risk of bias was high and the reporting of AEs was scarce. The quality of the evidence associated with the results ranges from low to very low. Early treatment versus placebo during the first 24 months' follow-up There was a small, non-significant advantage of early treatment compared with placebo in disability-worsening (6.4% fewer (13.9 fewer to 3 more) participants with disability-worsening with interferon beta-1a (Rebif[®]) or teriflunomide) and in relapses (10% fewer (20.3 fewer to 2.8 more) participants with relapses with teriflunomide). Early treatment was associated with 1.6% fewer participants with at least one serious AE (3 fewer to 0.2 more). Participants on early treatment were on average 4.6% times (0.3 fewer to 15.4 more) more likely to withdraw from the study due to AEs. This result was mostly driven by studies on interferon beta 1-b, glatiramer acetate and cladribine that were associated with significantly more withdrawals for AEs. Early treatment decreased the hazard of conversion to CDMS (HR 0.53, 95% CI 0.47 to 0.60). Comparing active interventions during the first 24 months' follow-up Indirect comparison of interferon beta-1a (Rebif[®]) with teriflunomide did not show any difference on reducing disability-worsening (OR 0.84, 95% CI 0.43 to 1.66). We found no differences between the included drugs with respect to the hazard of conversion to CDMS. Interferon beta-1a (Rebif[®]) and teriflunomide were associated with fewer dropouts because of AEs compared with interferon beta-1b, cladribine and glatiramer acetate (ORs range between 0.03 and 0.29, with substantial uncertainty). Early versus delayed treatment We did not find evidence of differences between early and delayed treatments for disability-worsening at a maximum of five years' follow-up (3% fewer participants with early treatment (15 fewer to 11.1 more)). There was important variability across interventions; early treatment with interferon beta-1b considerably reduced the odds of participants with disability-worsening during three and five years' follow-up (OR 0.52, 95% CI 0.32 to 0.84 and OR 0.57, 95% CI 0.36 to 0.89). The early treatment group had 19.6% fewer participants with relapses (26.7 fewer to 12.7 fewer) compared to late treatment at a maximum of five years' follow-up and early treatment decreased the hazard of conversion to CDMS at any follow-up up to 10 years (i.e. over five years' follow-up HR 0.62, 95% CI 0.53 to 0.73). We did not draw any conclusions on long-term serious AEs or discontinuation due to AEs because of inadequacies in the available data both in the included OLEs and cohort studies.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Very low-quality evidence suggests a small and uncertain benefit with early treatment compared with placebo in reducing disability-worsening and relapses. The advantage of early treatment compared with delayed on disability-worsening was heterogeneous depending on the actual drug used and based on very low-quality evidence. Low-quality evidence suggests that the chances of relapse are less with early treatment compared with delayed. Early treatment reduced the hazard of conversion to CDMS compared either with placebo, no treatment or delayed treatment, both in short- and long-term follow-up. Low-quality evidence suggests that early treatment is associated with fewer participants with at least one serious AE compared with placebo. Very low-quality evidence suggests that, compared with placebo, early treatment leads to more withdrawals or treatment discontinuation due to AEs. Difference between drugs on short-term benefit and safety was uncertain because few studies and only indirect comparisons were available. Long-term safety of early treatment is uncertain because of inadequately reported or unavailable data.

DOI: 10.1002/14651858.CD012200.pub2

PMID: 28440858

2. BMJ Open. 2017 Mar 10;7(3):e013430. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013430.

Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis.

Huisman E(1), Papadimitropoulou K(1), Jarrett J(2), Bending M(2), Firth Z(2), Allen F(3), Adlard N(3).

Author information:

(1)Mapi Group, Houten, The Netherlands.

(2)Mapi Group, London, UK.

(3)Novartis Pharmaceuticals, Frimley, UK.

OBJECTIVE: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, neurodegenerative autoimmune disorder affecting the central nervous system. Relapsing-remitting MS (RRMS) is the most common clinical form of MS and affects ~85% of cases at onset. Highly active (HA) and rapidly evolving severe (RES) RRMS are 2 forms of RRMS amenable to disease-modifying therapies (DMT). This study explored the efficacy of fingolimod relative to other DMTs for the treatment of HA and RES RRMS.

METHODS: A systematic literature review (SLR) was conducted to identify published randomised controlled trials in HA and RES RRMS. Identified evidence was vetted, and a Bayesian network meta-analysis (NMA) was performed to evaluate the relative efficacy of fingolimod versus dimethyl fumarate (DMF) in HA RRMS and versus natalizumab in RES RRMS.

RESULTS: For HA RRMS, the SLR identified 2 studies with relevant patient subgroup data: 1 comparing fingolimod with placebo and the other comparing DMF with placebo. 3 studies were found for RES RRMS: 1 comparing fingolimod with placebo and 2 studies comparing natalizumab with placebo. NMA results in the HA population showed a favourable numerical trend of fingolimod versus DMF assessed for annualised relapse rate (ARR) and 3-month confirmed disability progression. For the RES population, the results identified an increase of ARR and 3-month confirmed disability progression for fingolimod versus natalizumab (not statistically significant). Sparse study data and the consequently high uncertainty around the estimates restricted our ability to demonstrate statistical significance in the studied subgroups.

CONCLUSIONS: Data limitations are apparent when conducting an informative indirect comparison for the HA and RES RRMS subgroups as the subgroups analyses

were retrospective analyses of studies powered to indicate differences across entire study populations. Comparisons across treatments in HA or RES RRMS will be associated with high levels of uncertainty until new data are collected for these subgroups.

Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a licence) please go to

<http://www.bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/>.

DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013430

PMCID: PMC5353339

PMID: 28283486

3. PLoS One. 2016 Sep 29;11(9):e0163296. doi: 10.1371/journal.pone.0163296. eCollection 2016.

The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials.

Tsivgoulis G(1)(2)(3), Katsanos AH(1)(4), Mavridis D(5)(6), Grigoriadis N(7), Dardiotis E(8), Heliopoulos I(9), Papathanasopoulos P(10), Karapanayiotides T(7), Kilidireas C(11), Hadjigeorgiou GM(8), Voumvourakis K(1); HELANI (Hellenic Academy of Neuroimmunology).

Author information:

(1)Second Department of Neurology, "Attikon" Hospital, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece.

(2)Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America.

(3)International Clinical Research Center, Department of Neurology, St. Anne's University Hospital in Brno, Brno, Czech Republic.

(4)Department of Neurology, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece.

(5)Department of Primary Education, University of Ioannina, Ioannina, Greece.

(6)Department of Hygiene and Epidemiology, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece.

(7)Second Department of Neurology, "AHEPA" University Hospital, Aristotelion University of Thessaloniki, Thessaloniki, Macedonia, Greece.

(8)Department of Neurology, University Hospital of Larissa, University of Thessaly, Larissa, Greece.

(9)Department of Neurology, Alexandroupolis University Hospital, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece.

(10)Department of Neurology, University of Patras Medical School, Patras, Greece.

(11)First Department of Neurology, "Eginition" Hospital, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece.

BACKGROUND: Although Fingolimod (FGD) and Natalizumab (NTZ) appear to be effective in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), they have never been directly compared in a randomized clinical trial (RCT).

METHODS AND FINDINGS: We evaluated the comparative efficacy of FGD vs. NTZ using a meta-analytical approach. Data from placebo-controlled RCTs was used for indirect comparisons and observational data was utilized for head-to-head comparisons. We identified 3 RCTs (2498 patients) and 5 observational studies (2576 patients). NTZ was associated with a greater reduction in the 2-year annualized relapse rate (ARR; SMD_{indirect} = -0.24; 95% CI: from -0.44 to -0.04; p = 0.005) and with the probability of no disease activity at 2 years

(ORindirect:1.82, 95% CI: from 1.05 to 3.15) compared to FGD, while no differences between the two therapies were found in the proportion of patients who remained relapse-free (ORindirect = 1.20;95% CI: from 0.84 to 1.71) and those with disability progression (ORindirect = 0.76;95% CI: from 0.48 to 1.21) at 2 years. In the analysis of observational data, we found no significant differences between NTZ and FGD in the 2-year ARR (SMD = -0.05; 95% CI: from -0.26 to 0.16), and 2-year disability progression (OR:1.08;95% CI: from 0.77 to 1.52). However, NTZ-treated patients were more likely to remain relapse-free at 2-years compared to FGD (OR: 2.19;95% CI: from 1.15 to 4.18; $p = 0.020$).

CONCLUSIONS: Indirect analyses of RCT data and head-to-head comparisons of observational findings indicate that NTZ may be more effective than FGD in terms of disease activity reduction in patients with RRMS. However, head-to-head RCTs are required to independently confirm this preliminary observation.

DOI: 10.1371/journal.pone.0163296

PMCID: PMC5042498

PMID: 27684943

Conflict of interest statement: Dr. Tsvigoulis has received research support (not related to this project) by Teva Pharmaceutical Hellas, Genesis Pharma, Merck Serono and Novartis Hellas. Dr. Grigoriadis has received research support (not related to this project) by Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck Serono, and Genesis Pharma. Dr. Dardiotis has received research support (not related to this project) from Novartis Hellas SA, Genesis Pharma, Bayer Hellas AG, Genzyme, Teva and Merck-Serono. Dr. Dardiotis has also received research support (not related to this project) by Novartis. Dr. Papathanasopoulos has received research support (not related to this project) by Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck Serono, and Genesis Pharma. Dr. Voumvourakis has received research support (not related to this project) by Teva Pharmaceutical Hellas, Merck Serono, Genzyme, Genesis Pharma and Novartis Hellas. All authors have no other relevant declarations relating to employment, consultancy, patents, products in development, marketed products, etc. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

4. Mult Scler Relat Disord. 2016 Sep;9:23-30. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.001. Epub 2016 Jun 8.

Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis.

Fogarty E(1), Schmitz S(2), Tubridy N(3), Walsh C(4), Barry M(5).

Author information:

(1)National Centre for Pharmacoeconomics, Dublin, Ireland. Electronic address: efogarty@stjames.ie.

(2)Health Economics and Evidence Synthesis Research Unit, Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health, Luxembourg.

(3)Department of Neurology, St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland.

(4)Department of Mathematics and Statistics, University of Limerick, Ireland.

(5)National Centre for Pharmacoeconomics, Dublin, Ireland.

INTRODUCTION: Randomised studies have demonstrated efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). However it is unclear how the magnitude of treatment efficacy varies across all currently available therapies.

OBJECTIVE: To perform a systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of available therapies in reducing relapses and disability progression in RRMS.

METHODS: A systematic review identified 28 randomised, placebo-controlled and direct comparative trials. A network meta-analysis was conducted within a Bayesian framework to estimate comparative annualised relapse rates (ARR) and risks of disability progression (defined by both a 3-month, and 6-month confirmation interval). Potential sources of treatment-effect modification from study-level covariates and baseline risk were evaluated through meta-regression methods. The Surface Under the Cumulative Ranking curve (SUCRA) method was used to provide a ranking of treatments for each outcome.

RESULTS: The magnitude of ARR reduction varied between 15-36% for all interferon-beta products, glatiramer acetate and teriflunomide, and from 50 to 69% for alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod and natalizumab. The risk of disability progression (3-month) was reduced by 19-28% with interferon-beta products, glatiramer acetate, fingolimod and teriflunomide, by 38-45% for pegylated interferon-beta, dimethyl fumarate and natalizumab and by 68% with alemtuzumab. Broadly similar estimates for the risk of disability progression (6-month), with the exception of interferon-beta-1b 250mcg which was much more efficacious based on this definition. Alemtuzumab and natalizumab had the highest SUCRA scores (97% and 95% respectively) for ARR, while ranking for disability progression varied depending on the definition of the outcome. Interferon-beta-1b 250mcg ranked among the most efficacious treatments for disability progression confirmed after six months (92%) and among the least efficacious when the outcome was confirmed after three months (30%). No significant modification of relative treatment effects was identified from study-level covariates or baseline risk.

CONCLUSION: Compared with placebo, clear reductions in ARR with disease-modifying therapies were accompanied by more uncertain changes in disability progression. The magnitude of the reduction and the uncertainty associated with treatment effects varied between DMTs. While natalizumab and alemtuzumab demonstrated consistently high ranking across outcomes, with older interferon-beta and glatiramer acetate products ranking lowest, variation in disability progression definitions lead to variation in the relative ranking of treatments. Rigorously conducted comparative studies are required to fully evaluate the comparative treatment effects of disease modifying therapies for RRMS.

Copyright © 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

DOI: 10.1016/j.msard.2016.06.001

PMID: 27645339 [Indexed for MEDLINE]

5. CNS Drugs. 2016 Oct;30(10):909-29. doi: 10.1007/s40263-016-0377-9.

Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis.

Mendes D(1)(2), Alves C(3)(4), Batel-Marques F(3)(4).

Author information:

(1)AIBILI-Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image, CHAD-Centre for Health Technology Assessment and Drug Research, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra, Portugal. diogomendes26@gmail.com.

(2)School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal. diogomendes26@gmail.com.

(3)AIBILI-Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image, CHAD-Centre for Health Technology Assessment and Drug Research, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra, Portugal.

(4) School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

OBJECTIVE: This study aimed to test the number needed to treat to benefit (NNTB) and to harm (NNTH), and the likelihood to be helped or harmed (LHH) when assessing benefits, risks, and benefit-risk ratios of disease-modifying treatments (DMTs) approved for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). **METHODS:** In May 2016, we conducted a systematic review using the PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases to identify phase III, randomized controlled trials with a duration of ≥ 2 years that assessed first-line (dimethyl fumarate [DMF], glatiramer acetate [GA], β -interferons [IFN], and teriflunomide) or second-line (alemtuzumab, fingolimod, and natalizumab) DMTs in patients with RRMS. Meta-analyses were performed to estimate relative risks (RRs) on annualized relapse rate (ARR), proportion of relapse-free patients (PPR-F), disability progression (PP-F-CDPS3M), and safety outcomes. NNTB and NNTH values were calculated applying RRs to control event rates. LHH was calculated as NNTH/NNTB ratio.

RESULTS: The lowest NNTBs on ARR, PPR-F, and PP-F-CDPS3M were found with IFN- β -1a-SC (NNTB 3, 95 % CI 2-4; NNTB 7, 95 % CI 4-18; NNTB 4, 95 % CI 3-7, respectively) and natalizumab (NNTB 2, 95 % CI 2-3; NNTB 4, 95 % CI 3-6; NNTB 9, 95 % CI 6-19, respectively). The lowest NNTH on adverse events leading to treatment discontinuation was found with IFN- β -1b (NNTH 14, 95 % 2-426) versus placebo; a protective effect was noted with alemtuzumab versus IFN- β -1a-SC (NNTB 22, 95 % 17-41). LHHs >1 were more frequent with IFN- β -1a-SC and natalizumab. **CONCLUSIONS:** These metrics may be valuable for benefit-risk assessments, as they reflect baseline risks and are easily interpreted. Before making treatment decisions, clinicians must acknowledge that a higher RR reduction with drug A as compared with drug B (versus a common comparator in trial A and trial B, respectively) does not necessarily mean that the number of patients needed to be treated for one patient to encounter one additional outcome of interest over a defined period of time is lower with drug A than with drug B. Overall, IFN- β -1a-SC and natalizumab seem to have the most favorable benefit-risk ratios among first- and second-line DMTs, respectively.

DOI: 10.1007/s40263-016-0377-9

PMID: 27538416

6. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 22;3:CD009882. doi:

10.1002/14651858.CD009882.pub3.

Teriflunomide for multiple sclerosis.

He D(1), Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L.

Author information:

(1) Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. 28, Gui Yi Street, Guiyang, Guizhou Province, China, 550004.

Update of

Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD009882.

BACKGROUND: This is an update of the Cochrane review "Teriflunomide for multiple sclerosis" (first published in The Cochrane Library 2012, Issue 12). Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated disease of the central nervous system. It is clinically characterized by recurrent relapses or progression, or both, often leading to severe neurological disability and a serious decline in quality of life. Disease-modifying therapies (DMTs) for MS aim to prevent occurrence of relapses and disability progression. Teriflunomide is a pyrimidine synthesis inhibitor approved by both the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) as a DMT for adults with

relapsing-remitting MS (RRMS).

OBJECTIVES: To assess the absolute and comparative effectiveness and safety of teriflunomide as monotherapy or combination therapy versus placebo or other disease-modifying drugs (DMDs) (interferon beta (IFN β), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, dimethyl fumarate, alemtuzumab) for modifying the disease course in people with MS.

SEARCH METHODS: We searched the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Specialised Trials Register (30 September 2015). We checked reference lists of published reviews and retrieved articles and searched reports (2004 to September 2015) from the MS societies in Europe and America. We also communicated with investigators participating in trials of teriflunomide and the pharmaceutical company, Sanofi-Aventis.

SELECTION CRITERIA: We included randomized, controlled, parallel-group clinical trials with a length of follow-up of one year or greater evaluating teriflunomide, as monotherapy or combination therapy, versus placebo or other approved DMDs for people with MS without restrictions regarding dose, administration frequency and duration of treatment.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: We used the standard methodological procedures of Cochrane. Two review authors independently assessed trial quality and extracted data. Disagreements were discussed and resolved by consensus among the review authors. We contacted the principal investigators of included studies for additional data or confirmation of data.

MAIN RESULTS: Five studies involving 3231 people evaluated the efficacy and safety of teriflunomide 7 mg and 14 mg, alone or with add-on IFN β , versus placebo or IFN β -1a for adults with relapsing forms of MS and an entry Expanded Disability Status Scale score of less than 5.5. Overall, there were obvious clinical heterogeneities due to diversities in study designs or interventions and methodological heterogeneities across studies. All studies had a high risk of detection bias for relapse assessment and a high risk of bias due to conflicts of interest. Among them, three studies additionally had a high risk of attrition bias due to a high dropout rate and two studies had an unclear risk of attrition bias. The studies of combination therapy with IFN β (650 participants) and the study with IFN β -1a as controls (324 participants) also had a high risk for performance bias and a lack of power due to the limited sample. Two studies evaluated the benefit and the safety of teriflunomide as monotherapy versus placebo over a period of one year (1169 participants) or two years (1088 participants). A meta-analysis was not conducted. Compared to placebo, administration of teriflunomide at a dose of 7 mg/day or 14 mg/day as monotherapy reduced the number of participants with at least one relapse over one year (risk ratio (RR) 0.72, 95% confidence interval (CI) 0.59 to 0.87, P value = 0.001 with 7 mg/day and RR 0.60, 95% CI 0.48 to 0.75, P value < 0.00001 with 14 mg/day) or two years (RR 0.85, 95% CI 0.74 to 0.98, P value = 0.03 with 7 mg/day and RR 0.80, 95% CI 0.69 to 0.93, P value = 0.004 with 14 days). Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day reduced the number of participants with disability progression over one year (RR 0.55, 95% CI 0.36 to 0.84, P value = 0.006) or two years (RR 0.74, 95% CI 0.56 to 0.96, P value = 0.02). When taking the effect of drop-outs into consideration, the likely-case scenario analyses still showed a benefit in reducing the number of participants with at least one relapse, but not for the number of participants with disability progression. Both doses also reduced the annualized relapse rate and the number of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions over two years. Quality of evidence for relapse outcomes at one year or at two years was low, while for disability progression at one year or at two

years was very low. When compared to IFN β -1a, teriflunomide at a dose of 14 mg/day had a similar efficacy to IFN β -1a in reducing the proportion of participants with at least one relapse over one year, while teriflunomide at a dose of 7 mg/day was inferior to IFN β -1a (RR 1.52, 95% CI 0.87 to 2.67, P value = 0.14; 215 participants with 14 mg/day and RR 2.74, 95% CI 1.66 to 4.53, P value < 0.0001; 213 participants with 7 mg/day). However, the quality of evidence was very low. In terms of safety profile, the most common adverse events associated with teriflunomide were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse events had a dose-related effects and rarely led to treatment discontinuation.

AUTHORS' CONCLUSIONS: There was low-quality evidence to support that teriflunomide at a dose of 7 mg/day or 14 mg/day as monotherapy reduces both the number of participants with at least one relapse and the annualized relapse rate over one year or two years of treatment in comparison with placebo. Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day reduced the number of participants with disability progression and delayed the progression of disability over one year or two years, but the quality of the evidence was very low. The quality of available data was too low to evaluate the benefit teriflunomide as monotherapy versus IFN β -1a or as combination therapy with IFN β . The common adverse effects were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse effects were mostly mild-to-moderate in severity, but had a dose-related effect. New studies of high quality and longer follow-up are needed to evaluate the comparative benefit of teriflunomide on these outcomes and the safety in comparison with other DMTs.

DOI: 10.1002/14651858.CD009882.pub3
PMID: 27003123 [Indexed for MEDLINE]

7. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 18;(9):CD011381. doi:
10.1002/14651858.CD011381.pub2.

Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis.

Tramacere I(1), Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.

Author information:

(1)Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Via Giovanni Celoria, 11, Milano, Italy, 20133.

BACKGROUND: Different therapeutic strategies are available for the treatment of people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), including immunomodulators, immunosuppressants and biologics. Although there is consensus that these therapies reduce the frequency of relapses, their relative benefit in delaying new relapses or disability worsening remains unclear due to the limited number of direct comparison trials.

OBJECTIVES: To compare the benefit and acceptability of interferon beta-1b, interferon beta-1a (Avonex, Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, laquinimod, azathioprine and immunoglobulins for the treatment of people with RRMS and to provide a ranking of these treatments according to their benefit and acceptability, defined as the proportion of participants who withdrew due to any adverse event.

SEARCH METHODS: We searched the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Trials Register, which contains trials from CENTRAL (2014, Issue 9), MEDLINE (1966 to 2014), EMBASE (1974 to 2014), CINAHL (1981 to 2014), LILACS

(1982 to 2014), clinicaltrials.gov and the WHO trials registry, and US Food and Drug Administration (FDA) reports. We ran the most recent search in September 2014.

SELECTION CRITERIA: Randomised controlled trials (RCTs) that studied one or more of the 15 treatments as monotherapy, compared to placebo or to another active agent, for use in adults with RRMS.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two authors independently identified studies from the search results and performed data extraction. We performed data synthesis by pairwise meta-analysis and network meta-analysis. We assessed the quality of the body of evidence for outcomes within the network meta-analysis according to GRADE, as very low, low, moderate or high.

MAIN RESULTS: We included 39 studies in this review, in which 25,113 participants were randomised. The majority of the included trials were short-term studies, with a median duration of 24 months. Twenty-four (60%) were placebo-controlled and 15 (40%) were head-to-head studies. Network meta-analysis showed that, in terms of a protective effect against the recurrence of relapses in RRMS during the first 24 months of treatment, alemtuzumab, mitoxantrone, natalizumab, and fingolimod outperformed other drugs. The most effective drug was alemtuzumab (risk ratio (RR) versus placebo 0.46, 95% confidence interval (CI) 0.38 to 0.55; surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) 96%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR 0.47, 95% CI 0.27 to 0.81; SUCRA 92%; very low quality evidence), natalizumab (RR 0.56, 95% CI 0.47 to 0.66; SUCRA 88%; high quality evidence), and fingolimod (RR 0.72, 95% CI 0.64 to 0.81; SUCRA 71%; moderate quality evidence). Disability worsening was based on a surrogate marker, defined as irreversible worsening confirmed at three-month follow-up, measured during the first 24 months in the majority of included studies. Both direct and indirect comparisons revealed that the most effective treatments were mitoxantrone (RR versus placebo 0.20, 95% CI 0.05 to 0.84; SUCRA 96%; low quality evidence), alemtuzumab (RR 0.35, 95% CI 0.26 to 0.48; SUCRA 94%; low quality evidence), and natalizumab (RR 0.64, 95% CI 0.49 to 0.85; SUCRA 74%; moderate quality evidence). Almost all of the agents included in this review were associated with a higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event compared to placebo. Based on the network meta-analysis methodology, the corresponding RR estimates versus placebo over the first 24 months of follow-up were: mitoxantrone 9.92 (95% CI 0.54 to 168.84), fingolimod 1.69 (95% CI 1.32 to 2.17), natalizumab 1.53 (95% CI 0.93 to 2.53), and alemtuzumab 0.72 (95% CI 0.32 to 1.61). Information on serious adverse events (SAEs) was scanty, characterised by heterogeneous results and based on a very low number of events observed during the short-term duration of the trials included in this review.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Conservative interpretation of these results is warranted, since most of the included treatments have been evaluated in few trials. The GRADE approach recommends providing implications for practice based on moderate to high quality evidence. Our review shows that alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod are the best choices for preventing clinical relapses in people with RRMS, but this evidence is limited to the first 24 months of follow-up. For the prevention of disability worsening in the short term (24 months), only natalizumab shows a beneficial effect on the basis of moderate quality evidence (all of the other estimates were based on low to very low quality evidence). Currently, therefore, insufficient evidence is available to evaluate treatments for the prevention of irreversible disability worsening. There are two additional major concerns that have to be considered. First, the benefit of all of these

treatments beyond two years is uncertain and this is a relevant issue for a disease with a duration of 30 to 40 years. Second, short-term trials provide scanty and poorly reported safety data and do not provide useful evidence in order to obtain a reliable risk profile of treatments. In order to provide long-term information on the safety of the treatments included in this review, it will be necessary also to evaluate non-randomised studies and post-marketing reports released from the regulatory agencies. Finally, more than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results. There are three needs that the research agenda should address. First, randomised trials of direct comparisons between active agents would be useful, avoiding further placebo-controlled studies. Second, follow-up of the original trial cohorts should be mandatory. Third, more studies are needed to assess the medium and long-term benefit and safety of immunotherapies and the comparative safety of different agents.

DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2

PMID: 26384035 [Indexed for MEDLINE]

8. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 22;(4):CD011076. doi: 10.1002/14651858.CD011076.pub2.

Dimethyl fumarate for multiple sclerosis.

Xu Z(1), Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.

Author information:

(1) Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, No. 28, Gui Yi Street, Guiyang, Guizhou Province, China, 550004.

BACKGROUND: Multiple sclerosis (MS) often leads to severe neurological disability and a serious decline in quality of life. The ideal target of disease-modifying therapy for MS is to prevent disability worsening and improve quality of life.

Dimethyl fumarate is considered to have an immunomodulatory activity and neuroprotective effect. It has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency as a first-line therapy for adult patients with relapsing-remitting MS (RMSS).

OBJECTIVES: To assess the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy or combination therapy versus placebo or other approved disease-modifying drugs (interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab) for patients with MS.

SEARCH METHODS: The Trials Search Co-ordinator searched the Trials Specialised Register of the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group (4 June 2014). We checked reference lists of published reviews and retrieved articles and searched reports (2004 to June 2014) from the MS societies in Europe and America. We also communicated with investigators participating in trials of dimethyl fumarate and the Biogen Idec Medical Information.

SELECTION CRITERIA: We included randomised, controlled, parallel-group clinical trials (RCTs) with a length of follow-up equal to or greater than one year evaluating dimethyl fumarate, as monotherapy or combination therapy, versus placebo or other approved disease-modifying drugs for patients with MS without restrictions regarding dosage, administration frequency and duration of treatment.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: We used the standard methodological procedures of The Cochrane Collaboration. Two review authors independently assessed trial quality and extracted data. Disagreements were discussed and resolved by consensus among the review authors. We contacted the principal investigators of

included studies for additional data or confirmation of data.

MAIN RESULTS: Two RCTs were included, involving 2667 adult patients with RRMS to evaluate the efficacy and safety of two dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct comparison with placebo for two years. Among them, a subsample of 1221 (45.8%) patients were selected to participate in MRI evaluations by each study site with MRI capabilities itself. No powered head-to-head study with an active treatment comparator has been found.

Meta-analyses showed that dimethyl fumarate both three times daily and twice daily reduced the number of patients with a relapse (risk ratio (RR) 0.57, 95% confidence interval (CI) 0.50 to 0.66, $P < 0.00001$ and 0.64, 95% CI 0.54 to 0.77, $P < 0.00001$, respectively) or disability worsening (RR 0.70, 95% CI 0.57 to 0.87, $P = 0.0009$ and 0.65, 95% CI 0.53 to 0.81, $P = 0.0001$, respectively) over two years, compared to placebo. The treatment effects were decreased in the likely-case scenario analyses taking the effect of dropouts into consideration. Both dosages also reduced the annualised relapse rate. Data of active lesions on MRI scans were not combined because there was a high risk of selection bias for MRI outcomes and imprecision of MRI data in both studies, as well as an obvious heterogeneity between the studies. In terms of safety profile, both dosages increased the risk for adverse events and the risk for drug discontinuation due to adverse events. The most common adverse events included flushing and gastrointestinal events (upper abdominal pain, nausea and diarrhoea). Uncommon adverse events included lymphopenia and leukopenia, but they were more likely to happen with dimethyl fumarate than with placebo (high dosage: RR 5.25, 95% CI 2.20 to 12.51, $P = 0.0002$ and 5.23, 95% CI 2.47 to 11.07, $P < 0.0001$, respectively; low dosage: RR 5.69, 95% CI 2.40 to 13.46, $P < 0.0001$ and 6.53, 95% CI 3.13 to 13.64, $P < 0.00001$, respectively). Both studies had a high attrition bias resulting from the unbalanced reasons for dropouts among groups. Quality of evidence for relapse outcome was moderate, but for disability worsening was low.

AUTHORS' CONCLUSIONS: There is moderate-quality evidence to support that dimethyl fumarate at a dose of 240 mg orally three times daily or twice daily reduces both the number of patients with a relapse and the annualised relapse rate over two years of treatment in comparison with placebo. However, the quality of the evidence to support the benefit in reducing the number of patients with disability worsening is low. There is no high-quality data available to evaluate the benefit on MRI outcomes. The common adverse effects such as flushing and gastrointestinal events are mild-to-moderate for most patients. Lymphopenia and leukopenia are uncommon adverse events but significantly associated with dimethyl fumarate. Both dosages of dimethyl fumarate have similar benefit and safety profile, which supports the option of low-dose administration. New studies of high quality and long-term follow-up are needed to evaluate the benefit of dimethyl fumarate on prevention of disability worsening and to observe the long-term adverse effects including progressive multifocal leukoencephalopathy.

DOI: 10.1002/14651858.CD011076.pub2

PMID: 25900414 [Indexed for MEDLINE]

9. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 6;(12):CD009130. doi: 10.1002/14651858.CD009130.pub3.

Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis.

He D(1), Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H.

Author information:

(1) Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, No. 28, Gui Yi Street, Guiyang, Guizhou Province, China, 550004.

Update of

Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD009130.

BACKGROUND: This is an update of the Cochrane review "Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis" (first published in The Cochrane Library 2011, Issue 12). More than 80% of individuals with multiple sclerosis (MS) experience a relapsing-remitting disease course. Approximately 10 years after disease onset, an estimated 50% of individuals with relapsing-remitting MS (RRMS) convert to secondary progressive MS. MS causes a major socioeconomic burden for the individual patient and for society. Effective treatment that reduces relapse frequency and prevents progression could impact both costs and quality of life and help to reduce the socioeconomic burden of MS. Alternative and more effective MS treatments with new modes of action and good safety are needed to expand the current treatment repertoire. It has been shown that B lymphocytes are involved in the pathophysiology of MS and rituximab lyses B-cells via complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity. Current clinical trials are evaluating the role of rituximab as a B-cell depletion therapy in the treatment of RRMS.

OBJECTIVES: The safety and effectiveness of rituximab, as monotherapy or combination therapy, versus placebo or approved disease-modifying drugs (DMDs) (interferon- β (IFN- β), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab) to reduce disease activity for people with RRMS were assessed.

SEARCH METHODS: The Trials Search Co-ordinator searched the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group Specialised Register (9 August 2013). We checked the references in identified trials and manually searched the reports (2004 to August 2013) from neurological associations and MS societies in Europe and America. We also communicated with researchers who were participating in trials on rituximab and contacted Genentech, BiogenIdec and Roche.

SELECTION CRITERIA: All randomised, double-blind, controlled parallel group clinical trials with a length of follow-up equal to or greater than one year evaluating rituximab, as monotherapy or combination therapy, versus placebo or approved DMDs for patients with RRMS without restrictions regarding dosage, administration frequency and duration of treatment.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: We used the standard methodological procedures of The Cochrane Collaboration. Two review authors independently assessed trial quality and extracted data. Disagreements were discussed and resolved by consensus among the review authors. Principal investigators of included studies were contacted for additional data or confirmation of data.

MAIN RESULTS: One trial involving 104 adult RRMS patients with an entry score \leq 5.0 on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and at least one relapse during the preceding year was included. This trial evaluated rituximab as monotherapy versus placebo, with a single course of 1000 mg intravenous rituximab (on day 1 and day 15). A significant attrition bias was found at week 48 (24.0%). Patients receiving rituximab had a significant reduction in total number of gadolinium-enhancing lesions at week 24 (mean number 0.5 versus 5.5; relative reduction 91%) and in annualised rate of relapse at week 24 (0.37 versus 0.84) but not at week 48 (0.37 versus 0.72). Disability progression was not included as an outcome in this trial. More patients in the rituximab group had adverse events within the 24 hours after the first infusion (78.3% versus 40.0%), such as chills, headache, nausea, pyrexia, pruritus, fatigue, throat irritation, pharyngolaryngeal pain, and most were mild-to-moderate events (92.6%). The most

common infection-associated adverse events (> 10% in the rituximab group) were nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, urinary tract infections and sinusitis. Among them, only urinary tract infections (14.5% versus 8.6%) and sinusitis (13.0% versus 8.6%) were more common in the rituximab group. One ongoing trial was identified.

AUTHORS' CONCLUSIONS: There is not sufficient evidence to support the use of rituximab as a disease-modifying therapy for RRMS because only one RCT was included. The quality of the study was limited due to high attrition bias, the small number of participants, and short follow-up. The beneficial effects of rituximab for RRMS remain inconclusive. However, short-term treatment with a single course of rituximab was safe for most patients with RRMS. Mild-to-moderate infusion-associated adverse events were common, as well as nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, urinary tract infections and sinusitis. The potential benefits of rituximab for treating RRMS need to be evaluated in large-scale studies that are of high quality along with long-term safety.

DOI: 10.1002/14651858.CD009130.pub3

PMID: 24310855 [Indexed for MEDLINE]

10. *Curr Med Res Opin.* 2014 Apr;30(4):613-27. doi: 10.1185/03007995.2013.863755. Epub 2013 Nov 26.

Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison.

Hutchinson M(1), Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B.

Author information:

(1) Newman Clinical Research Professor, St Vincent's University Hospital, University College Dublin, Ireland.

Comment in

Curr Med Res Opin. 2015 Jan;31(1):51-2.

Curr Med Res Opin. 2015 Jan;31(1):53-5.

OBJECTIVE: Currently, direct comparative evidence or head-to-head data between BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying treatments (DMTs) is limited. This study is a systematic review and data synthesis of published randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of existing DMTs to BG-12 for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

METHODS: A systematic review was conducted by searching MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library for English-language publications from 1 January 1960 to 15 November 2012. Clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, and conference proceedings from relevant annual symposia were also hand searched. Two independent reviewers collected and extracted data, with discrepancies reconciled by a third reviewer. Included studies were randomized controlled trials (RCTs) of DMTs (interferon [IFN] beta-1a, IFN beta-1b, glatiramer acetate [GA], BG-12, fingolimod, natalizumab, and teriflunomide) in adults with RRMS. Mixed treatment comparisons were conducted to derive the relative effect size for the included treatments. Annualized relapse rate (ARR), disability progression, and safety outcomes were assessed.

RESULTS: BG-12 240 mg twice a day (BID) significantly reduces ARR compared to placebo (rate ratio: 0.529 [95% CI: 0.451-0.620]), IFNs (0.76 [95% CI: 0.639-0.904]), GA (0.795 [95% CI: 0.668-0.947]), and teriflunomide 7 mg and 14 mg (0.769 [95% CI: 0.610-0.970] and 0.775 [95% CI: 0.614-0.979]), and does not show

a significant difference when compared to fingolimod. Only natalizumab was significantly superior to BG-12 in reducing ARR. BG-12 also demonstrated favorable results for disability and safety outcomes.

CONCLUSION: Based on indirect comparison, BG-12 offers an effective oral treatment option for patients with RRMS with an overall promising efficacy and safety profile compared to currently approved DMTs. Key limitations of the systematic review were the large heterogeneity in patients enrolled and the variability in the definition of outcomes in included trials.

DOI: 10.1185/03007995.2013.863755

PMID: 24195574 [Indexed for MEDLINE]

11. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 6;(8):CD010475. doi: 10.1002/14651858.CD010475.pub2.

Laquinimod for multiple sclerosis.

He D(1), Han K, Gao X, Dong S, Chu L, Feng Z, Wu S.

Author information:

(1)Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, No. 28, Gui Yi Street, Guiyang, Guizhou Province, China, 550004.

BACKGROUND: Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated, inflammatory, demyelinating, neurodegenerative disorder of the central nervous system, and it causes major socioeconomic burden for the individual patient and for society. An inflammatory pathology occurs during the early relapsing stage of MS and a neurodegenerative pathology dominates the later progressive stage of the disease. Not all MS patients respond adequately to currently available disease-modifying drugs (DMDs). Alternative MS treatments with new modes of action are required to expand the current options for disease-modifying therapies (DMTs) and to aim for freedom from relapses, inflammatory lesions, disability progression and neurodegeneration. Laquinimod has dual properties of immunomodulation and neuroprotection and is a potentially promising new oral DMD in the treatment of relapsing MS.

OBJECTIVES: To assess the effectiveness and safety profile of laquinimod as monotherapy or combination therapy versus placebo or approved DMDs (interferon- β , glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate) for modifying the disease course in patients with MS.

SEARCH METHODS: The Review Group Trials Search Co-ordinator searched the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group Specialised Register which, among other sources, contains trials from CENTRAL (The Cochrane Library 2013, Issue 2), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, PEDro and Clinical trials registries (29 April 2013). We checked references in identified trials and manually searched the reports (2004 to March 2013) from neurological associations and MS societies. We also communicated with researchers participating in trials on laquinimod and contacted Teva Pharmaceutical Industries.

SELECTION CRITERIA: All randomised, double-blind, controlled, parallel group clinical trials (RCTs) with a length of follow-up of at least one year evaluating laquinimod, as monotherapy or combination therapy, versus placebo or approved DMDs for patients with MS.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two review authors independently extracted data and assessed trial quality. Disagreements were discussed and resolved by consensus among review authors. Principal investigators of included studies were contacted for additional data or confirmation of information.

MAIN RESULTS: Only one study met our inclusion criteria, involving 1106 adult

patients with relapsing-remitting MS (RRMS) and an entry Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤ 5.5 and an entry disease duration of ≥ 6 months. Five hundred and fifty patients treated with laquinimod at a dose of 0.6 mg orally administered once daily in a capsule were compared with 556 patients treated with a matching placebo capsule. The study had a high risk for attrition bias (21.9%). Laquinimod had potential benefits in reducing relapse rates and was safe for most patients with RRMS in the short term. The most common adverse events included headache, back pain, arthralgia, diarrhoea, cough, urinary tract infection, elevated alanine aminotransferase, insomnia, nausea, abdominal pain and sinusitis. One ongoing trial was identified.

AUTHORS' CONCLUSIONS: We found low-level evidence for the use of laquinimod as a disease-modifying therapy for MS because only one study with limited quality (high risk of attrition bias) was included. The published study suggests that laquinimod at a dose of 0.6 mg orally administered once daily may be safe and have potential benefits for most patients with RRMS in the short term. We are waiting for the publication of ongoing trials.

DOI: 10.1002/14651858.CD010475.pub2

PMID: 23922214 [Indexed for MEDLINE]

12. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD009882. doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub2.

Teriflunomide for multiple sclerosis.

He D(1), Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, Zhang S.

Author information:

(1) Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, China.

Update in

Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD009882.

BACKGROUND: Disease-modifying therapies (DMTs) for multiple sclerosis aim to specifically reduce inflammation in relapsing multiple sclerosis and promote neuroprotection and neurorepair in progressive multiple sclerosis (MS). Most of the currently available disease-modifying drugs (DMDs) require regular and frequent parenteral administration, which imposes a burden on patients and leads to reduced adherence. Not all MS patients respond adequately to current DMDs and, therefore, alternative MS treatments with less invasive routes of administration and new modes of action are required to expand the current treatment repertoire, increase adherence, and thereby improve efficacy. As one of the oral DMDs, teriflunomide is a potentially promising new oral agent in the treatment of relapsing MS. It inhibits dihydro-orotate dehydrogenase (DHODH) and the synthesis of pyrimidine and has selective immunosuppressive and immunomodulatory properties.

OBJECTIVES: To explore the potential benefits of teriflunomide and so expand the available DMT options, the effectiveness and safety of teriflunomide, as monotherapy or combination therapy, were assessed versus placebo or approved DMDs (IFN- β , glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod) for modifying disease in patients with MS.

SEARCH METHODS: The Trials Search Co-ordinator searched the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group Specialised Register (27 June 2012). We checked references in identified trials and manually searched the reports (2004 to June 2012) from neurological associations and MS societies. We also communicated with researchers participating in trials on teriflunomide and contacted Sanofi-Aventis.

SELECTION CRITERIA: All randomised, double-blind, controlled, parallel clinical trials (RCTs) with a length of follow-up of at least one year evaluating teriflunomide, as monotherapy or combination therapy, versus placebo or other treatments (IFN- β , glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod) for patients with MS. Titles and abstracts of the citations retrieved by the literature search were screened independently for inclusion or exclusion by two review authors. Any disagreement regarding inclusion was resolved by discussion or by referral to a third assessor if necessary.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two review authors independently extracted data and assessed trial quality. Disagreements were discussed and resolved by consensus among review authors. Principal investigators of included studies were contacted for additional data or confirmation of information.

MAIN RESULTS: Two studies involving 1204 people evaluated the efficacy and safety of teriflunomide 7 mg and 14 mg, alone or with add-on IFN- β , versus placebo for adult patients with relapsing forms of MS (relapsing-remitting (RRMS), secondary progressive (SPMS) with relapse, and progressive relapsing MS (PRMS)) and an entry Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤ 5.5 . Both studies had high attrition bias (26.8% and 36.4% attrition respectively). Teriflunomide 7 or 14 mg alone had potential benefits on reducing relapse rates, and alone or with add-on IFN- β was safe for patients with relapsing forms of MS in the short term. The most common adverse events included nasopharyngitis, headache, diarrhoea, fatigue, elevated alanine aminotransferase levels, nausea, hair thinning or decreased hair density, influenza, back pain, urinary tract infection, and pain in the arms or legs. Four ongoing trials were identified.

AUTHORS' CONCLUSIONS: We found low-level evidence for the use of teriflunomide as a disease-modifying therapy for MS, due to the limited quality of the available RCTs. We did not conduct meta-analysis because of the clinical and methodological diversity of the included studies. Short-term teriflunomide, 7 or 14 mg alone or with add-on IFN- β , was safe for patients with relapsing MS. Both teriflunomide 7 and 14 mg alone had potential benefits for patients with relapsing forms of MS. We are waiting for the publication of ongoing trials. RCTs with high methodological quality and longer periods of observation are needed to assess safety, disability progression, neuroprotection and quality of life.

DOI: 10.1002/14651858.CD009882.pub2

PMID: 23235682 [Indexed for MEDLINE]

Lista de los 59 estudios de todo tipo de diseño encontrados en PubMed /

1: Maillart E, Vidal JS, Brassat D, Stankoff B, Fromont A, de Sèze J, Taithe F, Clavelou P, Bourre B, Delvaux V, Rico A, Labauge P, Tourbah A, Lebrun C, Pelletier J, Moreau T, Louapre C, Lubetzki C, Papeix C. Natalizumab-PML survivors with subsequent MS treatment: Clinico-radiologic outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Apr 14;4(3):e346. doi: 10.1212/NXI.0000000000000346. eCollection 2017 May. PubMed PMID: 28616447; PubMed Central PMCID: PMC5462603.

2: Roux T, Maillart E, Vidal JS, Tezenas du Montcel S, Lubetzki C, Papeix C. Efficacy and Safety of Fingolimod in Daily Practice: Experience of an Academic MS French Center. *Front Neurol.* 2017 May 5;8:183. doi: 10.3389/fneur.2017.00183. eCollection 2017. PubMed PMID: 28529497; PubMed Central PMCID: PMC5418224.

3: Izquierdo G, Damas F, Páramo MD, Ruiz-Peña JL, Navarro G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. *PLoS One.* 2017 Apr 28;12(4):e0176174. doi: 10.1371/journal.pone.0176174. eCollection 2017. PubMed PMID: 28453541; PubMed Central PMCID: PMC5409154.

4: Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 25;4:CD012200. doi: 10.1002/14651858.CD012200.pub2. Review. PubMed PMID: 28440858.

5: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, Adlard N. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017 Mar 10;7(3):e013430. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013430. PubMed PMID: 28283486; PubMed Central PMCID: PMC5353339.

6: Bargiela D, Bianchi MT, Westover MB, Chibnik LB, Healy BC, De Jager PL, Xia Z. Selection of first-line therapy in multiple sclerosis using risk-benefit decision analysis. *Neurology.* 2017 Feb 14;88(7):677-684. doi: 10.1212/WNL.0000000000003612. Epub 2017 Jan 13. PubMed PMID: 28087821; PubMed Central PMCID: PMC5317380.

7: Galán Sánchez-Seco V, Casanova-Peño I, Álvarez-Lafuente R, Sánchez-Jiménez M, García-Martínez Á, Domínguez-Mozo MI, Arias-Leal AM, García-Montojo M, Arroyo-González R. Fingolimod Use for the Treatment of Multiple Sclerosis in a Clinical Practice Setting in Madrid. *Clin Neuropharmacol.* 2017 Jan/Feb;40(1):29-33. doi: 10.1097/WNF.000000000000196. PubMed PMID: 27879549.

8: Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, Cortese A, Buttari F, Pontecorvo S, Bianco A, Ruggieri S, Haggiag S, Brescia Morra V, Capra R, Centonze D, Di Battista G, Ferraro E, Francia A, Galgani S, Gasperini C, Millefiorini E, Mirabella M, Pozzilli C. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with

multiple sclerosis. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):284-294. doi: 10.1007/s00415-016-8343-5. Epub 2016 Nov 22. PubMed PMID: 27878443.

9: Puz P, Lasek-Bal A. Safety and Efficacy of Fingolimod and Natalizumab in Multiple Sclerosis After the Failure of First-Line Therapy: Single Center Experience Based on the Treatment of Forty-Four Patients. *Med Sci Monit*. 2016 Nov 10;22:4277-4282. PubMed PMID: 27829656; PubMed Central PMCID: PMC5115216.

10: Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, Papathanasopoulos P, Karapanayiotides T, Kilidireas C, Hadjigeorgiou GM, Voumvourakis K; HELANI (Hellenic Academy of Neuroimmunology). The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. *PLoS One*. 2016 Sep 29;11(9):e0163296. doi: 10.1371/journal.pone.0163296. eCollection 2016. PubMed PMID: 27684943; PubMed Central PMCID: PMC5042498.

11: Hegen H, Auer M, Deisenhammer F. Predictors of Response to Multiple Sclerosis Therapeutics in Individual Patients. *Drugs*. 2016 Oct;76(15):1421-1445. Review. PubMed PMID: 27653757.

12: Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:23-30. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.001. Epub 2016 Jun 8. Review. PubMed PMID: 27645339.

13: Fragoso YD, Alves-Leon SV, Becker J, Brooks JB, Correa EC, Damasceno A, Gama PD, Gama RA, Matta AP, Maciel EP, Winckler TC. Safety of switching from natalizumab straight into fingolimod in a group of JCV-positive patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Aug;74(8):650-2. doi: 10.1590/0004-282X20160090. PubMed PMID: 27556377.

14: Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2016 Oct;30(10):909-29. doi: 10.1007/s40263-016-0377-9. Review. PubMed PMID: 27538416.

15: Jones DE. Early Relapsing Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Aug;22(3):744-60. doi: 10.1212/CON.0000000000000329. PubMed PMID: 27261680.

16: Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, Colombo B, Martinelli V, Minonzio G, Moiola L, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1315-26. doi: 10.1177/1352458516650736. Epub 2016 May 26. PubMed PMID: 27230789.

17: Correia I, Batista S, Marques IB, Sousa M, Ferreira R, Nunes C, Macário MC, Sousa L. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Mar;6:41-8. doi: 10.1016/j.msard.2016.01.003. Epub

2016 Jan 12. PubMed PMID: 27063621.

18: Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, Axelsson M, Malmeström C, Fink K, Lycke J, Svenningsson A, Piehl F. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016 Jun;79(6):950-8. doi: 10.1002/ana.24651. Epub 2016 Apr 20. PubMed PMID: 27038238.

19: He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 22;3:CD009882. doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub3. Review. PubMed PMID: 27003123.

20: Lapierre Y, O'Connor P, Devonshire V, Freedman MS, Kremenchutzky M, Yeung M, Schechter R. Canadian Experience with Fingolimod: Adherence to Treatment and Monitoring. *Can J Neurol Sci*. 2016 Mar;43(2):278-83. doi: 10.1017/cjn.2015.325. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26890887.

21: Tramacere I, Del Giovane C, Filippini G. Association of Immunotherapies With Outcomes in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2016 Jan 26;315(4):409-10. doi: 10.1001/jama.2015.18984. PubMed PMID: 26813214.

22: Bittner S, Wiendl H. Neuroimmunotherapies Targeting T Cells: From Pathophysiology to Therapeutic Applications. *Neurotherapeutics*. 2016 Jan;13(1):4-19. doi: 10.1007/s13311-015-0405-3. Review. PubMed PMID: 26563391; PubMed Central PMCID: PMC4720668.

23: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 18;(9):CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. Review. PubMed PMID: 26384035.

24: Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, Brescia Morra V, Ghezzi A, Millefiorini E, Patti F, Lugaresi A, Zimatore GB, Marrosu MG, Amato MP, Bertolotto A, Bergamaschi R, Granella F, Coniglio G, Tedeschi G, Sola P, Lus G, Ferrò MT, Iuliano G, Corea F, Protti A, Cavalla P, Guareschi A, Rodegher M, Paolicelli D, Tortorella C, Lepore V, Prosperini L, Saccà F, Baroncini D, Comi G, Trojano M; Italian iMed-Web database. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3275-86. doi: 10.1093/brain/awv260. Epub 2015 Sep 11. PubMed PMID: 26362907.

25: Lovera J, Ramos A, Devier D, Garrison V, Kovner B, Reza T, Koop D, Rooney W, Foundas A, Bourdette D. Polyphenon E, non-futile at neuroprotection in multiple sclerosis but unpredictably hepatotoxic: Phase I single group and phase II randomized placebo-controlled studies. *J Neurol Sci*. 2015 Nov 15;358(1-2):46-52. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.006. Epub 2015 Aug 7. PubMed PMID: 26298797; PubMed Central PMCID: PMC4675149.

26: Mulero P, Neri MJ, Rodriguez M, Arenillas JF, Téllez N. Immune reconstitution inflammatory syndrome and natalizumab-Is it possible before removing the drug? *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Sep;3(5):659-61. doi: 10.1016/j.msard.2014.07.001.

Epub 2014 Jul 21. PubMed PMID: 26265277.

27: Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015 Jul 16;3(7):545-55. doi: 10.12998/wjcc.v3.i7.545. Review. PubMed PMID: 26244148; PubMed Central PMCID: PMC4517331.

28: Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, Giovannoni G, Hartung HP, Derfuss T, Naegelin Y, Sprenger T, Mueller-Lenke N, Griffiths S, von Rosenstiel P, Gottschalk R, Zhang Y, Dahlke F, Tomic D; TOFINGO study group. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*. 2015 Jul 7;85(1):29-39. doi: 10.1212/WNL.0000000000001706. Epub 2015 May 29. PubMed PMID: 26024899; PubMed Central PMCID: PMC4501941.

29: Frisell T, Forsberg L, Nordin N, Kiesel C, Alfredsson L, Askling J, Hillert J, Olsson T, Piehl F. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Jan;22(1):85-93. doi: 10.1177/1352458515579216. Epub 2015 Apr 28. PubMed PMID: 25921036.

30: Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 22;(4):CD011076. doi: 10.1002/14651858.CD011076.pub2. Review. PubMed PMID: 25900414.

31: Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, Izquierdo G, Rozsa C, Grammond P, Alroughani R, Duquette P, Girard M, Pucci E, Lechner-Scott J, Slee M, Fernandez-Bolanos R, Grand'Maison F, Hupperts R, Verheul F, Hodgkinson S, Oreja-Guevara C, Spitaleri D, Barnett M, Terzi M, Bergamaschi R, McCombe P, Sanchez-Menoyo J, Simo M, Csepany T, Rum G, Boz C, Havrdova E, Butzkueven H; MSBase Study Group. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2015 Mar;77(3):425-35. doi: 10.1002/ana.24339. Epub 2015 Jan 17. PubMed PMID: 25546031.

32: O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015 Apr;18(4):295-302. doi: 10.3111/13696998.2014.991786. Epub 2014 Dec 10. PubMed PMID: 25422991.

33: Bianco A, Patanella AK, Nociti V, Marti A, Frisullo G, Plantone D, De Fino C, Fetta A, Batocchi AP, Rossini PM, Mirabella M. Second-line therapy with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical practice: the effect of previous exposure to natalizumab. *Eur Neurol*. 2015;73(1-2):57-65. doi: 10.1159/000365968. Epub 2014 Nov 7. PubMed PMID: 25402749.

34: Hersh CM, Hara-Cleaver C, Rudick RA, Cohen JA, Bermel RA, Ontaneda D. Experience with fingolimod in clinical practice. *Int J Neurosci*. 2015;125(9):678-85. doi: 10.3109/00207454.2014.969839. Epub 2014 Oct 29. PubMed PMID: 25271798; PubMed Central PMCID: PMC4414718.

35: Ferrè L, Moiola L, Sangalli F, Radaelli M, Barcella V, Comi G, Martinelli V. Recurrence of disease activity after repeated Natalizumab withdrawals. *Neurol Sci*. 2015 Mar;36(3):465-7. doi: 10.1007/s10072-014-1960-9. Epub 2014 Sep 24.

PubMed PMID: 25249399.

36: Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, Benedetti MD. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):173-80. doi: 10.1159/000361044. Epub 2014 Sep 6. PubMed PMID: 25226868.

37: Carrithers MD. Update on disease-modifying treatments for multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2014 Dec 1;36(12):1938-45. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.006. Epub 2014 Sep 15. Review. PubMed PMID: 25218310.

38: Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2014 Jun;14(6):607-16. doi: 10.1586/14737175.2014.915742. Epub 2014 May 16. Review. PubMed PMID: 24834466.

39: Baldi E, Guareschi A, Vitetta F, Senesi C, Curti E, Montepietra S, Simone AM, Immovilli P, Caniatti L, Tola MR, Pesci I, Montanari E, Sola P, Granella F, Motti L, Ferraro D. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Sep;30(9):1849-55. doi: 10.1185/03007995.2014.921144. Epub 2014 May 28. PubMed PMID: 24831186.

40: Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Sèze J, Vukusic S, Brassat D, Anne O, Wiertlewski S, Camu W, Courtois S, Ruet A, Debouverie M, Le Page E, Casez O, Heinzle O, Stankoff B, Bourre B, Castelnovo G, Rico A, Berger E, Camdessanche JP, Defer G, Clavelou P, Al Khedr A, Zephir H, Fromont A, Papeix C, Brochet B, Pelletier J, Lebrun C; Club Francophone de la Sclérose en Plaques Investigators. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol*. 2014 Apr;71(4):436-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6240. PubMed PMID: 24566807.

41: Weinstock-Guttman B. An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013 Nov;19(17 Suppl):s343-54. Review. PubMed PMID: 24494635.

42: He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 6;(12):CD009130. doi: 10.1002/14651858.CD009130.pub3. Review. PubMed PMID: 24310855.

43: Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*. 2014 Apr;30(4):613-27. doi: 10.1185/03007995.2013.863755. Epub 2013 Nov 26. Review. PubMed PMID: 24195574.

44: Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, Greenberg BM, Hemmer B, Stüve O. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;175(3):397-407. doi: 10.1111/cei.12206. Review. PubMed PMID: 24102425; PubMed Central PMCID:

PMC3927900.

45: He D, Han K, Gao X, Dong S, Chu L, Feng Z, Wu S. Laquinimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 6;(8):CD010475. doi: 10.1002/14651858.CD010475.pub2. Review. PubMed PMID: 23922214.

46: Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, Cesari E, Amato MP. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013 Jul;9(7):683-91; quiz 692. doi: 10.1586/1744666X.2013.811046. Review. PubMed PMID: 23899239.

47: McCoyd M. Update on therapeutic options for multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2013 Aug;31(3):827-45. doi: 10.1016/j.ncl.2013.03.010. Epub 2013 May 17. Review. PubMed PMID: 23896508.

48: Sempere AP, Martín-Medina P, Berenguer-Ruiz L, Pérez-Carmona N, Sanchez-Perez R, Polache-Vengud J, Feliu-Rey E. Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand.* 2013 Aug;128(2):e6-e10. doi: 10.1111/ane.12082. Epub 2013 Jan 22. PubMed PMID: 23336398.

49: He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, Zhang S. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD009882. doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD009882. PubMed PMID: 23235682.

50: Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P, Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler.* 2012 Nov;18(11):1640-3. doi: 10.1177/1352458512464282. PubMed PMID: 23100526.

51: Schreiner TL, Miravalle A. Current and emerging therapies for the treatment of multiple sclerosis: focus on cladribine. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2012 Jan 3;4:1-14. doi: 10.4137/JCNSD.S5128. Print 2012. PubMed PMID: 23650463; PubMed Central PMCID: PMC3619698.

52: Sørensen PS. Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011 Dec;311 Suppl 1:S29-34. PubMed PMID: 22206763.

53: Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: clinical efficacy of current therapies. *Am J Manag Care.* 2011 May;17 Suppl 5 Improving:S146-53. Review. PubMed PMID: 21761953.

54: O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2011;14(5):617-27. doi: 10.3111/13696998.2011.602444. Epub 2011 Jul 22. PubMed PMID: 21777161.

55: Arnason B. MS Forum/MS Over the Past 17 Years. *Int MS J.* 2011 Sep;17(3):76-82. PubMed PMID: 21689489.

56: Fernandez-Fernandez O, Alvarez-Cermeno JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-Gonzalez R, Arnal-Garcia C, Casanova-Estruch B, Calles-Hernandez MC, Coret-Ferrer F, Comabella M, Garcia-Merino JA, de Las Heras V, Izquierdo G, Meca-Lallana JE, Munoz-Garcia D, Olascoaga J, Oreja-Guevara C, Prieto JM, Rodriguez-Antiguedad A, Tintore M, Montalban X; Grupo Post-ECTRIMS. [Review of the novelties presented at the 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II)]. Rev Neurol. 2011 Mar 1;52(5):289-99. Review. Spanish. PubMed PMID: 21341224.

57: Vermersch P, Zéphir H. [Immunosuppression with monoclonal antibodies in multiple sclerosis]. Rev Neurol (Paris). 2007 Jun;163(6-7):682-7. Review. French. PubMed PMID: 17607190.

58: Chofflon M. Mechanisms of action for treatments in multiple sclerosis: Does a heterogeneous disease demand a multi-targeted therapeutic approach? BioDrugs. 2005;19(5):299-308. PubMed PMID: 16207071.

59: Polman CH, Uitdehaag BM. New and emerging treatment options for multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2003 Sep;2(9):563-6. Review. PubMed PMID: 12941579.

De la búsqueda en EBSCO se encontró un total de #85 RS y al quitar duplicados quedaron #25 RS.

A continuación se presenta el resultado de las 85 revisiones sistemáticas encontradas en EBSCO por base de datos /

Databases	# RS
Academic Search Complete	16
Academic Search Premier	12
Biomedical Reference Collection: Comprehensive	8
Academic Search Elite	7
CINAHL Complete	3
CINAHL Plus with Full Text	3
Cochrane Database of Systematic Reviews	3
Health Business Elite	3
Rehabilitation & Sports Medicine Source	3
CINAHL with Full Text	3
Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive	3
CINAHL	3
CINAHL Plus	3

SPORTDiscus with Full Text	2
International Pharmaceutical Abstracts	2
Database of Abstracts of Reviews of Effects	1
NHS Economic Evaluation Database	1
Psychology and Behavioral Sciences Collection	1
Biomedical Reference Collection: Expanded	1
Health Source: Nursing/Academic Edition	1
Nursing and Allied Health Collection: Expanded	1
Business Source Complete	1
Business Source Premier	1
Business Source Elite	1
Consumer Health Complete	1
Consumer Health Main Edition	1
All Databases	85

A continuación se presenta la lista depurada de las 25 revisiones sistemáticas encontradas en EBSCO /

1. [Cost-effectiveness analyses of natalizumab \(Tysabri\) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK \(Structured abstract\)](#)

Full Text Available

Assessed by: Centre for Reviews and Dissemination. **First published:** 2008. **Reviewed Item Title:** Cost-effectiveness **analyses** of **natalizumab (Tysabri)** compared with other disease-modifying therapies for people with highly active **relapsing-remitting multiple sclerosis** in the UK; **By:** Gani, R; Giovannoni, G; Bates, D; Kemball, B; Hughes, S; Kerrigan, J. **In:** *Pharmacoeconomics*. ISSN: 11707690; 2008; v. 26(no. 7), p.617, (617-627), Database: NHS Economic Evaluation Database

Subjects: Humans; Antibodies, Monoclonal economics; Antibodies, Monoclonal therapeutic use; Antibodies, Monoclonal, Humanized; Cost-Benefit Analysis; Interferon-beta therapeutic use; Multiple Sclerosis drug therapy; Peptides therapeutic use; Quality-Adjusted Life Years; Recurrence

[Remove from folder](#)

[HTML Full Text](#)

2. [Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Clerico, Marinella; Artusi, Carlo Alberto; Di Liberto, Alessandra; Rolla, Simona; Bardina, Valentina; Barbero, Pierangelo; Federica De Mercanti, Stefania; Durelli, Luca. *International Journal of Molecular Sciences*. May2017, Vol. 18 Issue 5, p1-12. 12p. DOI: 10.3390/ijms18050940. , Database: Academic Search Complete

Subjects: **MULTIPLE sclerosis treatment; PROGRESSIVE** multifocal leukoencephalopathy; **MEDICATION safety;** JOHN Cunningham virus; **NATALIZUMAB; TREATMENT** effectiveness; Pharmaceuticals and pharmacy supplies merchant wholesalers; **Drugs** and Druggists' Sundries Merchant Wholesalers; Pharmaceutical and medicine manufacturing; **RISK** factors; **THERAPEUTIC use**

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text\(1MB\)](#)

3. [The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Tsvigoulis, Georgios; Katsanos, Aristeidis H.; Mavridis, Dimitris; Grigoriadis, Nikolaos; Dardiotis, Efthymios; Heliopoulos, Ioannis; Papathanasopoulos, Panagiotis; Karapanayiotides, Theodoros; Kilidireas, Constantinos; Hadjigeorgiou, Georgios M.; Voumvourakis, Konstantinos; null, null. *PLoS ONE*. 9/29/2016, Vol. 11 Issue 9, p1-14. 14p. DOI: 10.1371/journal.pone.0163296. , Database: Academic Search Elite

Subjects: MULTIPLE sclerosis; PATIENTS; NATALIZUMAB; FINGOLIMOD (Drug); DISEASE **relapse;** RANDOMIZED controlled trials

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text\(1.6MB\)](#)

4. [Natalizumab Affects T-Cell Phenotype in Multiple Sclerosis: Implications for JCV Reactivation.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Iannetta, Marco; Zingaropoli, Maria Antonella; Bellizzi, Anna; Morreale, Manuela; Pontecorvo, Simona; D'Abramo, Alessandra; Oliva, Alessandra; Anzivino, Elena; Lo Menzo, Sara; D'Agostino, Claudia; Mastroianni, Claudio Maria; Millefiorini, Enrico; Pietropaolo, Valeria; Francia, Ada; Vullo, Vincenzo; Ciardi, Maria Rosa. PLoS ONE. 8/3/2016, Vol. 11 Issue 8, p1-15. 15p. DOI: 10.1371/journal.pone.0160277. , Database: Academic Search Elite

Subjects: MULTIPLE sclerosis -- Treatment; MONOCLONAL antibodies; T cells; PHENOTYPE; DRUGS -- Effectiveness; JOHN Cunningham virus

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(1.8MB)

5. [Alemtuzumab for multiple sclerosis](#)

Full Text Available

(**Cochrane Review**). Reviewers: Riera, Rachel; Porfírio, Gustavo JM; Torloni, Maria R. Review Group: **Cochrane Multiple Sclerosis** and Rare Diseases of the CNS Group; **Cochrane Database of Systematic Reviews**; Edited/Substantively amended: 15 April 2016; New this issue., Database: Cochrane Database of Systematic Reviews [Remove from folder](#)

[HTML Full Text](#)[PDF Full Text](#)(520K)

6. [Serological evidence of increased susceptibility to varicella-zoster virus reactivation or reinfection in natalizumab-treated patients with multiplesclerosis.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Kohlmann, Rebekka; Salmen, Anke; Chan, Andrew; Knabbe, Cornelius; Diekmann, Jürgen; Brockmeyer, Norbert; Skaletz-Rorowski, Adriane; Michalik, Claudia; Gold, Ralf; Überla, Klaus. **Multiple Sclerosis** Journal. Dec2015, Vol. 21 Issue 14, p1823-1832. 10p. 2 Charts, 1 Graph. DOI: 10.1177/1352458515576984. , Database: Academic Search Complete

Subjects: DRUG side effects; RESEARCH; MULTIPLE sclerosis treatment; NATALIZUMAB; VARICELLA-zoster virus; JOHN Cunningham virus; THERAPEUTIC use

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(406KB)

7. [An update on the use of natalizumab in the treatment of multiplesclerosis: appropriate patient selection and special considerations.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Kornek, Barbara. Patient Preference & Adherence. 2015, Vol. 9, p675-684. 10p. DOI: 10.2147/PPA.S20791. , Database: Academic Search Complete

Subjects: NATALIZUMAB; MULTIPLE sclerosis treatment; THERAPEUTIC use of monoclonal antibodies; QUALITY of life; PROGRESSIVE multifocal leukoencephalopathy; JOHN Cunningham virus; RISK factors

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(609KB)

8. [Alemtuzumab: A Review of Its Use in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Garnock-Jones, Karly. **Drugs**. Mar2014, Vol. 74 Issue 4, p489-504. 16p. 3 Charts, 3 Graphs. DOI: 10.1007/s40265-014-0195-7. , Database: Academic Search Premier

Subjects: THERAPEUTIC use of monoclonal antibodies; CLINICAL trials; MEDICAL information storage & retrieval systems; MEDLINE; META-analysis; MONOCLONAL

antibodies; **MULTIPLE sclerosis**; OUTCOME assessment (Medical care); PHARMACOKINETICS; **SYSTEMATIC reviews** (Medical research); **TREATMENT** effectiveness; Research and Development in the Physical, Engineering, and Life Sciences (except Biotechnology)

[Show all 6 images](#)



[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(451KB)

9. [Predicting autoimmunity after alemtuzumab treatment of multiplesclerosis.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Constantinescu, Cris; Hill, Amber; Magyari, Melinda; Warnke, Clemens. Current Medical Literature: **MultipleSclerosis**. 2014, Vol. 6 Issue 1, p19-20. 2p. , Database: Academic Search Complete

Subjects: MULTIPLE sclerosis; ALEMTUZUMAB

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(1.1MB)

10. [Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis](#)

(Cochrane Protocol). Reviewers: Zhang, Jian; Xiao, Yousheng; Meng, Lian; Yang, Xiaobo; Shi, Shengliang. Review Group: **Cochrane Multiple Sclerosis** and Rare Diseases of the Central Nervous System Group; **Cochrane Database of Systematic Reviews**; Edited/Substantively amended: 11 February 2014; New this issue., Database: Cochrane Database of Systematic Reviews

[Remove from folder](#)

[HTML Full Text](#)[PDF Full Text](#)(301K)

11. [Natalizumab: A Review of Its Use in the Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: McCormack, Paul. **Drugs**. 2013, Vol. 73 Issue 13, p1463-1481. 19p. 2 Charts. DOI: 10.1007/s40265-013-0102-7. , Database: Academic Search Premier

Subjects: COST effectiveness; MEDICAL information storage & retrieval systems; MEDICAL cooperation; MEDLINE; **META-analysis**; **MULTIPLE sclerosis**; OUTCOME assessment (Medical care); QUALITY of life; RESEARCH; SURVEYS; **SYSTEMATIC reviews** (Medical research); RANDOMIZED controlled trials; **TREATMENT** effectiveness; BLIND experiment; DISEASE exacerbation; **NATALIZUMAB**; PHARMACODYNAMICS



[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(468KB)

12. [Improvement of Neuropsychological Function in Cognitively Impaired Multiple Sclerosis Patients Treated with Natalizumab.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Edwards, Keith R.; Goodman, William A.; Ma, Carl Y. International Journal of **MS** Care. Summer2012, Vol. 14 Issue 2, p100-104. 5p. 3 Charts., Database: Rehabilitation & Sports Medicine Source

Subjects: **NATALIZUMAB -- Therapeutic use; ANALYSIS** of variance; **COGNITION; COGNITION** disorders; **MAGNETIC** resonance imaging; **NEUROPSYCHOLOGICAL** tests; **MULTIPLE sclerosis;** **OUTCOME** assessment (Medical care); **PSYCHOLOGICAL** tests; **FINANCING** of research; **SCALES** (Weighing instruments); **STATISTICS; DATA analysis; TREATMENT** effectiveness; **PRE-tests & post-tests; RETROSPECTIVE** studies; **DESCRIPTIVE** statistics

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(472KB)

13. [Review on PML Risk Stratification in Natalizumab-Treated MultipleSclerosis Patients.](#)

Full Text Available

Academic Journal

Natalizumab ile Tedavi Edilen Multipl Skleroz Hastalarında PML Risk Değerlendirmesi. By: GRIGORIADIS, Nikolaos C. Archives of Neuropsychiatry / Noropsikiatri Arsivi. Dec2011 Supplement, Vol. 48, p61-63. 3p. DOI: 10.4274/npa.Y6433., Database: Academic Search Complete

Subjects: **IMMUNOSUPPRESSIVE** agents; **PROGRESSIVE** multifocal leukoencephalopathy; **PROGRESSIVE** multifocal leukoencephalopathy diagnosis; **BIOCHEMICAL** markers; **MULTIPLE sclerosis;** **PLASMA** exchange (**Therapeutics**); **THERAPEUTIC use;** **RISK** factors

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(53KB)

14. [Remitting multiple sclerosis: Natalizumab reduces relapses and disability.](#)

Full Text Available

Periodical

Biomedical Market Newsletter. 10/10/2011, Vol. 21, p240-241. 2p., Database: Health Business Elite

Subjects: **ANTI-inflammatory** agents; **DISEASE relapse -- Risk** factors; **MULTIPLE sclerosis -- Patients**

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(35KB)

15. [Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis](#)

Full Text Available

(**Cochrane Review**). Reviewers: Pucci, Eugenio; Giuliani, Giorgio; Solari, Alessandra; Simi, Silvana; Minozzi, Silvia; Di Pietrantonj, Carlo; Galea, Ian. Review Group: **Cochrane Multiple Sclerosis** and Rare Diseases of the Central Nervous System Group; **Cochrane Database of Systematic Reviews**; Edited/Substantively amended: 29 August 2011; New this issue., Database: Cochrane Database of Systematic Reviews

Subjects: **Humans;** **Adjuvants,** Immunologic adverse effects; **Antibodies,** Monoclonal adverse effects; **Antibodies,** Monoclonal, Humanized; **Cell Migration** Inhibition; **Peptides** adverse effects; **Randomized Controlled Trials** as Topic; **Adjuvants,** Immunologic therapeutic use; **Antibodies,** Monoclonal therapeutic use; **Interferon-beta** therapeutic use; **Multiple Sclerosis,** Relapsing-Remitting drug therapy; **Peptides** therapeutic use

[Remove from folder](#)

[HTML Full TextPDF Full Text](#)(1084K)

16. [Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Heesen, Christoph; Kleiter, Ingo; Nguyen, Franziska; Schäffler, Nina; Kasper, Jürgen; Köpke, Sascha; Gaissmaier, Wolfgang. **Multiple Sclerosis** (13524585). 12/01/2010, Vol. 16 Issue 12, p1507-1512. 6p. 2 Charts, 1 Graph. DOI: 10.1177/1352458510379819. , Database: Academic Search Complete

Subjects: MULTIPLE sclerosis; PROGRESSIVE multifocal leukoencephalopathy; RISK perception; DECISION making; PATIENTS; THERAPEUTICS



[Remove from folder](#)

[HTML Full Text](#)[PDF Full Text](#)(115KB)

17. [A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis \(Structured abstract\)](#)

Full Text Available

Assessed by: Centre for Reviews and Dissemination. First published: 2010. Review Title: A **meta-analysis** on the **efficacy** and tolerability of **natalizumab** in **relapsing multiple sclerosis** Reviewer(s): Nikfar, S; Rahimi, R; Rezaie, A; Abdollahi, M. Source: *Archives of Medical Science*; 2010; v.6(2), p236, (236-244)., Database: Database of Abstracts of Reviews of Effects

Subjects: Humans; Antibodies, Monoclonal; Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting; Remission Induction

[Remove from folder](#)

[HTML Full Text](#)

18. [Treatment of refractory epilepsy with natalizumab in a patient with multiple sclerosis. Case report.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Sotgiu, Stefano; Murrighile, Maria R.; Constantin, Gabriela. *BMC Neurology*. 2010, Vol. 10, p84-91. 8p. DOI: 10.1186/1471-2377-10-84. , Database: Academic Search Elite

Subjects: MULTIPLE sclerosis; EPILEPSY -- Treatment; AUTOIMMUNE diseases; LEUCOCYTES

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(791KB)

19. [Introduction to Best practice recommendations for the selection and management of patients with MS on natalizumab.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Munschauer III, Frederick E.; Benedict, Ralph H. B.; Granger, Carl V.; Niewczyk, Paulette M. **Multiple Sclerosis** (13524585). Nov2009 Supplement, Vol. 15 Issue S4, pS1-S6. 6p. 2 Graphs. DOI: 10.1177/1352458509347127. , Database: Academic Search Complete

Subjects: MULTIPLE sclerosis treatment; DRUG efficacy



[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(178KB)

20. [Best practice recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Coyle, Patricia K.; Foley, John F.; Fox, Edward J.; Jeffery, Douglas R.; Munschauer III, Frederick E.; Tornatore, Carlo. **Multiple Sclerosis** (13524585). Nov2009 Supplement, Vol. 15 Issue S4, pS26-S36. 11p. 8 Charts. DOI: 10.1177/1352458509347131. , Database: Academic Search Complete

Subjects: MULTIPLE sclerosis; DEMYELINATION; MONOCLONAL antibodies; PROGRESSIVE multifocal leukoencephalopathy; PATIENTS; MANAGEMENT

[Show all 8 images](#)



[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(121KB)

21. [Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: Comi, Giancarlo. *Neurological Sciences*. Oct2009 Supplement 1, Vol. 30, p155-158. 4p. DOI: 10.1007/s10072-009-0147-2. , Database: Academic Search Complete

Subjects: MULTIPLE sclerosis; DISEASE relapse; FOLLOW-up studies (Medicine); INFERTILITY; HEPATOTOXICOLOGY

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(151KB)

22. [Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose \(MS\). \(German\)](#)

Full Text Available

Academic Journal

Interferons and **Natalizumab** for **Multiple Sclerosis**. (English). By: Clar, Christine; Garrido, Marcial Velasco; Gericke, Christian; Busse, Reinhard. *GMS Health Technology Assessment*. 2009, Vol. 5, p1-11. 11p. Language: German. , Database: Health Business Elite

Subjects: MULTIPLE sclerosis; CENTRAL nervous system; CLINICAL trials; CLINICAL medicine -- Research; HYPODERMIC injections; THERAPEUTICS; IMMUNOGLOBULINS; ADMINISTRATION of drugs; INTERFERONS; GLYCOPROTEINS

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(238KB)

23. [Cost-effectiveness analyses of natalizumab \(Tysabri\(R\)\) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK](#)

Full Text Available

Academic Journal

Gani, R, *PharmacoEconomics (New Zealand)*, Jul 2008, vol. 26, pp. 617-627, Database: International Pharmaceutical Abstracts

Subjects: Natalizumab--pharmacoeconomics; Interferon beta--pharmacoeconomics; Glatiramer acetate--pharmacoeconomics; Drug comparisons--interferon beta and natalizumab; Drug comparisons--natalizumab and interferon beta; Drug comparisons--glatiramer acetate and natalizumab; Drug comparisons--natalizumab and glatiramer acetate; Immunomodulating agents--natalizumab; Rational therapy--natalizumab; Multiple sclerosis--natalizumab; Pharmacoeconomics--natalizumab; Costs--natalizumab; Immunomodulating agents--interferon

beta; Rational therapy--interferon beta; Multiple sclerosis--interferon beta; Pharmacoeconomics--interferon beta; Costs--interferon beta; Immunomodulating agents--glatiramer acetate; Rational therapy--glatiramer acetate; Multiple sclerosis--glatiramer acetate; Pharmacoeconomics--glatiramer acetate; Costs--glatiramer acetate; Outcomes--pharmacoeconomics; Economics--cost benefit analysis

[Show all 9 images](#)



[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)

24. [Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumabin multiple sclerosis.](#)

Full Text Available

Academic Journal

By: O'Connor, Paul; Miller, David; Riester, Katherine; Minhua Yang; Panzara, Michael; Dalton, Catherine; Miszkiel, Katherine; Khan, Omar; Rice, George; Sheremata, William. **Multiple Sclerosis** (13524585). Oct2005, Vol. 11 Issue 5, p568-572. 5p. DOI: 10.1191/1352458505ms1205oa. , Database: Academic Search Complete

Subjects: MULTIPLE sclerosis; MYELIN sheath diseases; CENTRAL nervous system; DISEASE relapse; PATIENTS; CLINICAL trials; Research and Development in the Physical, Engineering, and Life Sciences (except Biotechnology)

[Remove from folder](#)

[PDF Full Text](#)(277KB)

25. [Natalizumab versus glatiramer acetate in relapse-remitting multiple sclerosis: a cost-effectiveness and cost-utility modeled analysis from a third party perspective](#)

Detail Only Available

Academic Journal

White, R, ASHP Midyear **Clinical Meeting** 2005, vol. 40, pp. P407E, Database: International Pharmaceutical Abstracts

Subjects: Natalizumab--multiple sclerosis; Glatiramer acetate--multiple sclerosis; Drug comparisons--glatiramer acetate and natalizumab; Drug comparisons--natalizumab and glatiramer acetate; Immunotherapy--natalizumab; Multiple sclerosis--natalizumab; Immunotherapy--glatiramer acetate; Multiple sclerosis--glatiramer acetate; ASHP meeting abstracts--multiple sclerosis; Economics--cost benefit analysis; Antibodies--monoclonal; Costs--immunotherapy; Practice Interest Areas--Outcomes Research/Pharmacoepidemiology/Pharmacoeconomics Industry; meeting presentations

Del análisis económico completo /

Referencias incluidas

Ken O'Day, Kellie Meyer, Dana Stafkey-Mailey & Crystal Watson (2015) Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden, *Journal of Medical Economics*, 18:4, 295-302, DOI: 10.3111/13696998.2014.991786
Cumple con los criterios de Drummond para la revisión de evaluaciones económicas:

- El estudio tiene una pregunta claramente definida, considera costos y beneficios, compara alternativas.
- Define claramente las alternativas a comparar

- Establece la efectividad de las alternativas
- Incluye los costos y consecuencias en salud relevantes para la condición a evaluar
- Mide apropiadamente los costes y las consecuencias en salud
- Valora en forma creíble los costes en las consecuencias en salud
- Considera los costos y consecuencias incrementales de las alternativas evaluadas.
- Incluye análisis de sensibilidad
- La presentación y discusión del estudio incluye los principales temas concernientes respecto a la enfermedad de interés.

Ken O'Day, Kellie Meyer, Ross M. Miller, Sonalee Agarwal & Meg Franklin (2011) Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis, *Journal of Medical Economics*, 14:5, 617-627, DOI: 10.3111/13696998.2011.602444

Cumple con los criterios de Drummond para la revisión de evaluaciones económicas:

- El estudio tiene una pregunta claramente definida, considera costos y beneficios, compara alternativas.
- Define claramente las alternativas a comparar
- Establece la efectividad de las alternativas
- Incluye los costos y consecuencias en salud relevantes para la condición a evaluar
- Mide apropiadamente los costes y las consecuencias en salud
- Valora en forma creíble los costes en las consecuencias en salud
- Considera los costos y consecuencias incrementales de las alternativas evaluadas.
- Incluye análisis de sensibilidad
- La presentación y discusión del estudio incluye los principales temas concernientes respecto a la enfermedad de interés.

Leonardo Koeser & Paul McCrone (2013) Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis: an updated systematic review, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 13:2, 171-182, DOI: 10.1586/erp.13.14

No se aplican los criterios de Drummond al tratarse de una revisión sistemática de la literatura. Tiene como debilidad una heterogeneidad importante en los resultados, sin embargo recoge una cantidad importante de estudios.

Gary M. Owens, Eleanor L. Olvey, Grant H. Skrepnek, & Michael W. Piliavin (2013) Perspectives for Managed Care Organizations on the Burden of Multiple Sclerosis and the Cost-Benefits of Disease-Modifying Therapies, *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy* 19:1-a, S41-S53 .

No se aplican los criterios de Drummond al no tratarse de una evaluación completa. Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo de los reportes de la data de reclamos a nivel de paciente y farmacia en EE.UU., suplementado con revisión de la literatura. Se incluye porque aporta insumos importantes para la valoración de costes y respecto a aproximaciones para establecer la coste efectividad.

Ashley N. Newton & Christina M. Stica (2011) A Comprehensive Cost Effectiveness Analysis of Treatments for Multiple Sclerosis, *International Journal of MS Care* 13:128-135

Cumple con los criterios de Drummond para la revisión de evaluaciones económicas:

- El estudio tiene una pregunta claramente definida, considera costos y beneficios, compara alternativas.
- Define claramente las alternativas a comparar
- Establece la efectividad de las alternativas
- Incluye los costos y consecuencias en salud relevantes para la condición a evaluar
- Mide apropiadamente los costes y las consecuencias en salud
- Valora en forma creíble los costes en las consecuencias en salud
- Considera los costos y consecuencias incrementales de las alternativas evaluadas.
- Incluye análisis de sensibilidad
- La presentación y discusión del estudio incluye los principales temas concernientes respecto a la enfermedad de interés.

Justin Bakhshai, Raymond Bleu-Lainé, Miah Jung, Jeanne Lim, Christian Reyes, Linda Sun, Charmaine Rochester & Fadia T. Shaya (2010) The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion, *Journal of Medical Economics*, 13:1, 63-69, DOI: 10.3111/13696990903543424

Cumple con los criterios de Drummond para la revisión de evaluaciones económicas:

- El estudio tiene una pregunta claramente definida, considera costos y beneficios, compara alternativas.
- Define claramente las alternativas a comparar
- Establece la efectividad de las alternativas
- Incluye los costos y consecuencias en salud relevantes para la condición a evaluar
- Mide apropiadamente los costes y las consecuencias en salud
- Valora en forma creíble los costes en las consecuencias en salud
- Considera los costos y consecuencias incrementales de las alternativas evaluadas.
- Incluye análisis de sensibilidad
- La presentación y discusión del estudio incluye los principales temas concernientes respecto a la enfermedad de interés.

Stephanie R. Earnshaw, Jonathan Graham, et al (2009) Cost Effectiveness of Glatiramer Acetate and Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, *Appl Health Econ Health Policy* 7:2, 91-108

Cumple con los criterios de Drummond para la revisión de evaluaciones económicas:

- El estudio tiene una pregunta claramente definida, considera costos y beneficios, compara alternativas.
- Define claramente las alternativas a comparar
- Establece la efectividad de las alternativas
- Incluye los costos y consecuencias en salud relevantes para la condición a evaluar
- Mide apropiadamente los costes y las consecuencias en salud
- Valora en forma creíble los costes en las consecuencias en salud
- Considera los costos y consecuencias incrementales de las alternativas evaluadas.
- Incluye análisis de sensibilidad

- La presentación y discusión del estudio incluye los principales temas concernientes respecto a la enfermedad de interés.

Evelyn Chiao & Kellie Meyer (2009) Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis, *Current Medical Research and Opinion*, 25:6, 1445-1454, DOI: 10.1185/03007990902876040

Cumple con los criterios de Drummond para la revisión de evaluaciones económicas:

- El estudio tiene una pregunta claramente definida, considera costos y beneficios, compara alternativas.
- Define claramente las alternativas a comparar
- Establece la efectividad de las alternativas
- Incluye los costos y consecuencias en salud relevantes para la condición a evaluar
- Mide apropiadamente los costes y las consecuencias en salud
- Valora en forma creíble los costes en las consecuencias en salud
- Considera los costos y consecuencias incrementales de las alternativas evaluadas.
- Incluye análisis de sensibilidad
- La presentación y discusión del estudio incluye los principales temas concernientes respecto a la enfermedad de interés.

Ray Gani, Gavin Giovannoni, et al (2008) Cost-Effectiveness Analyses of Natalizumab (Tysabri®) Compared with Other Disease-Modifying Therapies for People with Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the UK, *Pharmacoeconomics*, 26:7, 617-627

Cumple con los criterios de Drummond para la revisión de evaluaciones económicas:

- El estudio tiene una pregunta claramente definida, considera costos y beneficios, compara alternativas.
- Define claramente las alternativas a comparar
- Establece la efectividad de las alternativas
- Incluye los costos y consecuencias en salud relevantes para la condición a evaluar
- Mide apropiadamente los costes y las consecuencias en salud
- Valora en forma creíble los costes en las consecuencias en salud
- Considera los costos y consecuencias incrementales de las alternativas evaluadas.
- Incluye análisis de sensibilidad
- La presentación y discusión del estudio incluye los principales temas concernientes respecto a la enfermedad de interés.

Referencias descartadas

R Brett McQueen, Kavita V Nair, Timothy L Vollmer & Jonathan D Campbell (2015) Incorporating real-world clinical practice in multiple sclerosis economic evaluations, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 15:6, 869-872, DOI: 10.1586/14737167.2015.1081060

Descartada por no tratarse de una evaluación económica, sino de una revisión narrativa de la literatura – opinión de expertos.

Adriana Carra, Miguel Angel Macias-Islas, et al (2011) Optimizing outcomes in multiple sclerosis: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Latin America, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 4:6, 349–360 DOI: 10.1177/1756285611423560

Descartada por no tratarse de una evaluación económica, sino del reporte de una encuesta a especialistas en neurología de diversos países, que no incluye una guía clínica de manejo.

A. Dee, M. Hutchinson & D. De La Harpe (2012) A budget impact analysis of natalizumab use in Ireland, *Ir J Med Sci* 181:199–204 DOI 10.1007/s11845-011-0773-6

Descartada por ser un análisis de impacto presupuestario, no comparativo, con problemas para la transferibilidad.

Ceri J Phillips Ioan Humphreys (2009) Assessing cost-effectiveness in the management of multiple sclerosis, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 1 61–78 .

Descartada por no cumplir con criterios de Drummond.

Es una revisión narrativa, en la que no se indica la metodología de la búsqueda ni los criterios de inclusión de los estudios incluidos.

Christine Clar, Marcial Velasco Garrido, Christian Gericke & Reinhard Busse (2008) Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS), *GMS Health Technology Assessment*, 4, ISSN 1861-8863

Descartada por estar en idioma Alemán

Linda M. Willems, Johanna E. Vriezekolk, et al (2015) Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review, *Arthritis Care & Research* 67: 10, 1426–1439 DOI 10.1002/acr.22595

Descartada por no tratarse de un estudio económico.

ANEXO 5. Resultados de la Herramienta AMSTAR de los estudios sometidos a valoración de calidad

Informe para evaluación tecnológica completa de efectividad y seguridad de Natalizumab para esclerosis múltiple recurrente remitente Instrumento AMSTAR			
Título: Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis.			
REFERENCIA: Pucci, E., Giuliani, G., Solari, A., Simi, S., Minozzi, S., Di Pietrantonj, C., & Galea, I. (2011). Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. In E. Pucci (Ed.), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. http://doi.org/10.1002/14651858.CD007621.pub2			
EVALUADOR (INICIALES): AR - MT			
	Si	No	No es claro
1. ¿Fue un diseño "a priori"? Criterio: la pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser establecidos antes de iniciar la revisión. Criterio: Es necesario que haga referencia a que un protocolo, la aprobación ética, o los objetivos de investigación fueron publicados previamente para marcar "sí".	1		
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos? Criterio: deben existir al menos dos extractores independientes de los datos y un procedimiento para llegar a consenso en caso de que existan desacuerdos.	1		
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura? Criterio: la búsqueda debe realizarse en al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe señalar los años que abarcó la búsqueda y las bases de datos utilizadas (ej. EMBASE, MEDLINE, Lilacs). Las palabras clave y términos MeSH deben estar explicitados y cuando sea posible, debe estar disponible la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben ser complementadas con consulta a registros especializados o expertos en el campo de estudio, y por la revisión de las listas de referencias en los estudios encontrados.	1		
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión? Criterio: los autores debieran declarar que ellos buscaron trabajos sin fijarse en el estado de publicación, el idioma del artículo, etc.		0	
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos? Criterio: debe entregarse una lista de los estudios incluidos y excluidos.	1		
6. ¿Se entregan las características de los estudios? Criterio: debe incluirse en forma completa, en tablas, la información esencial de los estudios originales, tal como el tipo de	1		

participantes, las intervenciones y los desenlaces evaluados en cada estudio.			
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios? Criterio: se deben describir los métodos de evaluación a priori.	1		
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones? Criterio: los resultados del rigor metodológico y calidad científica deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y declararse explícitamente en la formulación de recomendaciones.	1		
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Criterio: para los resultados agrupados, se debe realizar un test para evaluar su homogeneidad (ejemplo: prueba de Chi cuadrado para homogeneidad, I^2), para asegurar que los estudios son combinables. La heterogeneidad en los resultados de los estudios primarios puede explicarse por distintas razones: - Por efecto del azar (para ello se utilizan los “test de homogeneidad”, que evalúan si las diferencias en los efectos observados entre los distintos estudios difieren mas allá de lo que uno pudiera esperar simplemente por azar). - Por diferencias en los diseños de investigación, o - Por variaciones en los componentes básicos del estudio: población (ejemplo: poblaciones de edades distintas), intervención (ejemplo: el fármaco se usó por un tiempo o a una dosis distinta entre un estudio y otro), o en la forma de medir los resultados. La revisión debiera analizar cada uno de estos factores. Si la heterogeneidad existe, debe utilizarse un modelo de efecto aleatorio y/o debe considerarse la pertinencia clínica de combinarlos (ejemplo: ¿Es prudente (razonable) combinar? O sea, ¿no son peras y manzanas?).	1		
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? Criterio: una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de apoyos gráficos (tales como “funnel plot”) y/o pruebas estadísticas (ejemplo: test de regresión de Egger). Si bien esto es lo óptimo, sobre todo si uno sospecha que podría haber un cúmulo importante de estudios no publicados en el tema, a los que no se pudo acceder con la búsqueda; en la práctica son pocas las revisiones que lo evalúan formalmente.		0	
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés? Criterio: las fuentes de ayuda económica deben estar claramente reconocidas, tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos en ella. Es importante verificar también que las conclusiones de los autores deriven directamente de los resultados de la revisión, y que no se planteen como ciertas asociaciones que no hayan sido debidamente demostradas, ni que, existiendo suficiente evidencia como para sostenerlas, la magnitud de las mismas sea	1		

distorsionada –exagerada- por un uso abusivo o poco preciso del lenguaje.			
PUNTAJE	9		

ANEXO 6. Tablas suplementarias de Evidencia

Tabla 23: Perfil de la evidencia de la efectividad de Natalizumab en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple recurrente resistente

Autor(es): Mario Tristan

Fecha: 07 de agosto del 2017

Pregunta: Natalizumab + INF comparado con INF + Placebo para mejorar la efectividad en el manejo de pacientes con EMRR

Bibliografía: Pucci, E., Giukiani, G., Solari, A., Simi, S., Minozzi, S., Di Pietrantonj, C., & Galea, I. (2011). Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Natalizumab + INF	INF + Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pacientes que progresaron (seguimiento: 2 años)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	No es serio	ninguno	348/1216 (28.6%)	355/897 (39.6%)	RR 0.74 (0.62 a 0.89)	103 menos por 1.000 (de 44 menos a 150 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Pacientes con al menos 1 recaída (seguimiento: 2 años)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	403/1216 (33.1%)	534/897 (59.5%)	RR 0.57 (0.47 a 0.89)	256 menos por 1.000 (de 65 menos a 316 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Pacientes sin recaída (seguimiento: 2 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	173/627 (27.6%)	169/315 (53.7%)	RR 0.51 (0.44 a 0.61)	263 menos por 1.000 (de 209 menos a 300 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Los autores del ensayo Sentinel incluyeron pacientes en el estadio de síndrome radiológicamente aislado (RIS - Radiologically Isolated Syndrome) sin el diagnóstico de EMRR. Sesgo de selección.

b. La heterogeneidad puede ser sustancial ($I^2 = 52\%$)

c. La heterogeneidad puede ser sustancial ($I^2 = 71\%$)

Tabla 24: Resumen de hallazgos (SoF) de la efectividad de Natalizumab en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple recurrente resistente
Natalizumab + INF comparado con INF + Placebo para mejorar la efectividad en el manejo de pacientes con EMRR
Paciente o población : mejorar la efectividad en el manejo de pacientes con EMRR

Bibliografía: Pucci, E., Giuliani, G., Solari, A., Simi, S., Minozzi, S., Di Pietrantonj, C., & Galea, I. (2011). Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews.

Intervención : Natalizumab + INF

Comparación: INF + Placebo

Desenlaces	Efectos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con INF + Placebo	Riesgo con Natalizumab + INF				
Pacientes que progresaron seguimiento: 2 años	396 por 1.000	293 por 1.000 (245 a 352)	RR 0.74 (0.62 a 0.89)	2113 (2 Experimentos aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	controlados
Pacientes con al menos 1 recaída seguimiento: 2 años	595 por 1.000	339 por 1.000 (280 a 530)	RR 0.57 (0.47 a 0.89)	2113 (2 Experimentos aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	controlados
Lesiones que presentaron realce con gadolinio seguimiento: 2 años	278 por 1.000	33 por 1.000 (25 a 47)	RR 0.12 (0.09 a 0.17)	2113 (2 Experimentos aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	controlados
Pacientes sin recaída seguimiento: 2 años	537 por 1.000	274 por 1.000 (236 a 327)	RR 0.51 (0.44 a 0.61)	942 (1 ECA (experimento aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	controlado

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Calidad alta: Estamos muy seguros que el efecto verdadero es cercano al efecto estimado

Calidad moderada: Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes

Calidad baja: Tenemos una seguridad limitada respecto al efecto estimado: el efecto verdadero puede ser sustancialmente distinto al efecto estimado

Calidad muy baja: Tenemos muy poca seguridad del efecto estimado: el efecto verdadero es muy probablemente sustancialmente distinto al efecto estimado

Explicaciones

a. Los autores del ensayo Sentinel incluyeron pacientes en el estadio de síndrome radiológicamente aislado (RIS - Radiologically Isolated Syndrome) sin el diagnóstico de EMRR. Sesgo de selección.

 b. La heterogeneidad puede ser sustancial ($I^2 = 52\%$)

 c. La heterogeneidad puede ser sustancial ($I^2 = 71\%$)

Tabla 25: Perfil de la evidencia de la seguridad de Natalizumab en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple recurrente resistente

Autor(es): Mario Tristan Fecha: 07 de agosto del 2017

Pregunta: NTZ solo o con INF o con GA comparado con Placebo o INF o GA para para reducir el número de efectos adversos en pacientes con EMRR

Bibliografía: Pucci, E., Giuliani, G., Solari, A., Simi, S., Minozzi, S., Di Pietrantonj, C., & Galea, I. (2011) Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	NTZ solo o con INF o con GA	Placebo o INF o GA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
EA severos sobre los 2 años (seguimiento: 2 años)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	350/1216 (28.8%)	299/894 (33.4%)	RR 0.92 (0.81 a 1.04)	27 menos por 1.000 (de 13 más a 64 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA severos sin considerar el tiempo de tratamiento (seguimiento: 2 años)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	227/1271 (17.9%)	199/949 (21.0%)	RR 0.83 (0.70 a 0.98)	36 menos por 1.000 (de 4 menos a 63 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA severos a tiempo indefinido (se excluyen las recaídas) (seguimiento: 2 años)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	160/1271 (12.6%)	105/949 (11.1%)	RR 1.13 (0.90 a 1.43)	14 más por 1.000 (de 11 menos a 48 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Al menos 1 EA sin considerar el tiempo de tratamiento (seguimiento: 2 años)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1230/1271 (96.8%)	929/949 (97.9%)	RR 1.00 (0.99 a 1.01)	0 menos por 1.000 (de 10 menos a 10 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Descontinuación del tratamiento causado por EA (seguimiento: 2 años)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	85/1271 (6.7%)	58/949 (6.1%)	RR 1.14 (0.82 a 1.59)	9 más por 1.000 (de 11 menos a 36 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Los autores del ensayo Sentinel incluyeron pacientes en el estadio de síndrome radiológicamente aislado (RIS - Radiologically Isolated Syndrome) sin el diagnóstico de EMRR. Sesgo de selección.

Tabla 26: Resumen de hallazgos (SoF) de la seguridad de Natalizumab en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple recurrente resistente
NTZ solo o con INF o con GA comparado con Placebo o INF o GA para para reducir el número de efectos adversos en pacientes con EMRR
Paciente o población: para reducir el número de efectos adversos en pacientes con EMRR

Bibliografía: Pucci, E., Giuliani, G., Solari, A., Simi, S., Minozzi, S., Di Pietrantonj, C., & Galea, I. (2011). Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews.

Intervención : NTZ solo o con INF o con GA

Comparación: Placebo o INF o GA

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo o INF o GA	Riesgo con NTZ solo o con INF o con GA				
EA severos sobre los 2 años seguimiento: 2 años	334 por 1.000	308 por 1.000 (271 a 348)	RR 0.92 (0.81 a 1.04)	2110 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	
EA severos sin considerar el tiempo de tratamiento seguimiento: 2 años	210 por 1.000	174 por 1.000 (147 a 206)	RR 0.83 (0.70 a 0.98)	2220 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	
EA severos a tiempo indefinido (se excluyen las recaídas) seguimiento: 2 años	111 por 1.000	125 por 1.000 (100 a 158)	RR 1.13 (0.90 a 1.43)	2220 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	
Al menos 1 EA sin considerar el tiempo de tratamiento seguimiento: 2 años	979 por 1.000	979 por 1.000 (969 a 989)	RR 1.00 (0.99 a 1.01)	2220 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	
Descontinuación del tratamiento causado por EA seguimiento: 2 años	61 por 1.000	70 por 1.000 (50 a 97)	RR 1.14 (0.82 a 1.59)	2220 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group
Calidad alta: Estamos muy seguros que el efecto verdadero es cercano al efecto estimado
Calidad moderada: Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes
Calidad baja: Tenemos una seguridad limitada respecto al efecto estimado: el efecto verdadero puede ser sustancialmente distinto al efecto estimado
Calidad muy baja: Tenemos muy poca seguridad del efecto estimado: el efecto verdadero es muy probablemente sustancialmente distinto al efecto estimado

Explicaciones

a. Los autores del ensayo AFFIRM incluyeron pacientes en el estadio de síndrome radiológicamente aislado (RIS - Radiologically Isolated Syndrome) sin el diagnóstico de EMRR. Sesgo de selección.

Anexo 7: Cuestionario ISPOR de evaluación de MAR

CUESTIONARIO PARA EVALUAR LA RELEVANCIA Y CREDIBILIDAD DEL METANÁLISIS EN RED (MAR) / QUESTIONNAIRE TO ASSESS THE RELEVANCE AND CREDIBILITY OF A NETWORK META-ANALYSIS

AUTOR-AÑO: Tramacere , 2015

REFERENCIA: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.

EVALUADOR (INICIALES): MT

IMPORTANCIA / RELEVANCE		FUERTE	DÉBIL	NO SE PUEDE RESPONDER		
				No reportado	Información insuficiente	Otras razones*
1	¿Es la población relevante? / Is the population relevant?	Si				
2	¿Hay alguna intervención crítica que no se incluyó? / Are any critical interventions missing?	No				
3	¿Hay algún resultado importante no incluido? / Are any relevant outcomes missing?	No				
4	¿Es el contexto (tal como los ajustes necesarios y las circunstancias) aplicable a su población? / Is the context (e.g., settings and circumstances) applicable to your population?	Si				

Comentario:

- #1: Incluyó pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.
 #2: Se utilizaron los principales comparadores.
 #3: No se incluyeron eventos adversos porque los estudios incluidos presentan escasos o no significativos eventos adversos.
 #4: Se utilizaron características y circunstancias similares en las que el tomador de decisiones o proveedor de servicios va a utilizar el medicamento.

* Otras razones pueden ser entrenamiento insuficiente del asesor Por favor especifíquelo en la sección de comentarios. / Other reasons can include insufficient training of the assessor. Please specify in the comments section.

¿Es el alcance del metanálisis en red (MAR) suficiente o insuficiente para su problema de decisión? / Is the relevance of the network meta-analysis sufficient or insufficient for your decision-problem?	SUFICIENTE
---	------------

CREDIBILIDAD / CREDIBILITY Evidencia usada para las comparaciones indirectas o el Metanálisis en Red (MAR) / Evidence base used for the indirect comparison or network meta-		FUERTE	DÉBIL	NO SE PUEDE RESPONDER		
				No reportado	Información insuficiente	Otras razones*

analysis						
1	¿Siguieron los investigadores un proceso sistemático que garantice la inclusión de todos los ECAs relevantes? / Did the researchers attempt to identify and include all relevant randomized controlled trials? **	Si				
2	¿Se establece una red conectada de ensayos clínicos aleatorizados de la intervención de interés? / Do the trials for the interventions of interest form one connected network of randomized controlled trials?	Si				
3	¿Es visible que se incluyeron estudios de baja calidad que por tanto pueden conducir a un sesgo? / Is it apparent that poor quality studies were included thereby leading to bias?	No				
4	¿Es probable que el sesgo se indujo por la notificación selectiva de los resultados en los estudios? / Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No				
5	¿Existen diferencias sistemáticas en los modificadores del efecto del tratamiento (es decir, el paciente de referencia o las características del estudio que afectan los efectos del tratamiento) a través de las diferentes comparaciones de tratamiento en la red? / Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e. baseline patient or study characteristics that impact the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	No				
6	Si es así (es decir, hay tales diferencias sistemáticas en los modificadores del efecto del tratamiento), ¿fueron estos desequilibrios en los modificadores de efecto a través de las diferentes comparaciones de tratamiento identificadas antes de comparar los resultados individuales del estudio? / If yes (i.e. there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified prior to comparing individual study results?	No aplica				

Valoración global (Fuerte/Neutro/Débil) /Overall judgment (Strength/Neutral/Weakness)	FUERTE
--	--------

Comentario:

#1: Se realizaron búsquedas sistemática en Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2014, Issue 9); MEDLINE (PubMed) (1966 to 30 September 2014); EMBASE (EMBASE.com) (1974 to 30 September 2014); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (EBSCOhost) (1981 to 30 September 2014 Latin American and Caribbean Health Science Information Database (LILACS) (Bireme) (1982 to 30 September 2014); Clinical trial registries: ° clinicaltrials.gov; World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Portal (apps.who.int/trialsearch/). Appendix 1. Keywords for searching the Cochrane Multiple Sclerosis Group Register {interferon*} OR {interferon beta} OR {beta-1 interferon} OR {beta 1 interferon} OR {interferon beta-1*}

OR {rebif} OR {avonex} OR {Betaseron} OR {beta-seron} OR {betaferon} OR {beta-IFN-1*} OR {interferon beta-1*} OR {Interferon-beta*} OR {interferon beta*} OR {recombinant interferon beta-1*} OR {beta-1a interferon} OR {beta 1a interferon} OR {interferon beta-1a} OR {beta 1b interferon} OR {interferon beta1b } OR {IFNb-1b} OR {IFNbeta-1b} OR {interferon beta-1b} OR {novantrone} OR {novantron} OR {onkotrone} OR {pralifan} OR {mitozantrone} OR {mitoxantrone} OR {copolymer-1} OR {cop-1} OR {copaxone} OR {glati- ramer acetate} OR {cpx} OR {cop1} OR {copolymer} OR {glatiramer} OR {immunomodulation*} OR {immunomodulator*} OR {immunosuppression} OR {antegren} OR {natalizumab} OR {tysabri} OR {monoclonal antibody*} OR {Antibodies, Monoclonal} OR {fingolimod} OR {FTY720} OR {FTY 720} OR {fingolimod hydrochloride} OR {FTY-720} OR {2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)- 1,3-propanediol hydrochloride} OR {Gilenya} OR {sphingosine-fosphate-receptor antagonist} OR {HMR1726} OR {A77 1726} OR {Leflunomide} OR {Arava} OR {teriflunomide} OR {TFN} OR {teriflunomide-D4} OR {A771726} OR {Dihydroorotate dehydroge- nase (DHODH) inhibitors} OR {{(Z)-2-Cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-butenamide} OR {dimethylfumarate} OR {Fumaderm} OR {FAG 201} OR {FAG201} OR {FAG-201} OR {BG 00012} OR {BG00012} OR {BG-00012} OR {BG 12 compound} OR {BG12 compound} OR {BG-12 compound} OR {BG-12} OR {tecfigidera} OR {Nrf2 activator} OR {oral fumarate} OR {fumaric acid eaters} OR {alemtuzumab} OR {Campath 1G} OR {Campath-1G} OR {Campath-1-G} OR {Campath 1M} OR {Campath-1M} OR {MabCampath} OR {Schering brand of alemtuzumab} OR {Campath} OR {Berlex brand of alemtuzumab} OR {Campath 1H} OR {monoclonal antibody Campath-1H} OR {Campath-1H} OR {monoclonal antibody*} OR {Antibodies, Monoclonal} OR {lemtrada} OR {daclizumab} OR {antigen} OR {zenapax} OR {dacliximab} OR {monoclonal antibody} OR {monoclonal antibodies} OR {anti- gens} OR {Laquinimod} OR {azathioprine} OR {azathioprine} OR {immuran} OR {imuran} OR {imurel} OR {immunoglobulin*} OR {intravenous immunoglobulin*} OR {iV immunoglobulin*} OR {intravenous} OR {Intravenous IG} OR {Intravenous Antibodies} {ivig} OR {igiv} OR {adrenal cortex hormones} OR {steroid*} OR {methylprednisolone} OR {prednisolone} OR {dexamethasone} OR {corticosteroid*} OR {acth} OR {prednisone} OR {Adrenocorticotropic Hormone} OR {polyethylene glycol-interferon-beta-1a} OR {PEG IFN-beta-1a} OR {Pegylated interferon beta-1a} OR {Ocrelizumab} OR {placebo*} AND {relapsing remitting} OR {relapsing-remitting } OR {remitting-relapsing} OR {remitting relapsing} OR {relapses} OR {relapsing} OR {relapse} OR {RR-MS}

#2: Se presentan varios diagramas de la red uno por cada resultado. (Outcome)

#3: Si se presentan los riesgos de sesgos para los estudios incluido

#4: No se identifica algún sesgo en la selección de los resultados que no haya sido descrito y considerado por los autores.

#5: No se observan diferencias sistemática entre los participantes de los estudios y la población basal que pudieran ser modificadores del efecto.

#6: No se observan-

* Otras razones pueden incluir la formación insuficiente del evaluador. ** Para ayudar a responder a este tema específico, uno puede pensar en las siguientes sub-preguntas: -¿La estrategia de búsqueda se centró en ensayos controlados aleatorios entre todas las intervenciones de interés? -¿Buscar varias bases de datos (por ejemplo, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Registry of Trials)? - ¿Permitirían los criterios de selección incluir todos los ensayos controlados aleatorios de interés (si se identifica mediante la búsqueda bibliográfica)?

* Other reasons can include insufficient training of the assessor. ** To help answer this specific item, one can think of the following sub-questions: -Did the search strategy target randomized controlled trials between all interventions of interest? -Were multiple databases searched (e.g. MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Registry of Trials)? -Would review selection criteria admit all randomized controlled trials of interest (if identified by the literature search)?

ANÁLISIS / ANALYSIS		FUERTE	DÉBIL	NO SE PUEDE RESPONDER		
				No reportado	Información insuficiente	Otras razones*
7	¿Se usaron métodos estadísticos que preservan la aleatorización dentro del	Si				

	estudio original? (Sin comparaciones nuevas) / Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naïve comparisons)					
8	Si se dispone de comparaciones directas e indirectas para contrastes en pares (es decir, ciclos cerrados), ¿se evaluó o discutió el acuerdo en cuanto a los efectos del tratamiento (es decir, la consistencia)? / If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e. closed loops), was agreement in treatment effects (i.e. consistency) evaluated or discussed?	Si				
9	En presencia de consistencia entre las comparaciones directas e indirectas, ¿se incluyeron pruebas directas e indirectas en el metanálisis en red (MAR)? / In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Si				
10	En caso de inconsistencia o un desequilibrio en la distribución de los modificadores del efecto del tratamiento por medio de los diferentes tipos de comparaciones en la red de ensayos, ¿intentaron los investigadores minimizar este sesgo con el análisis? ** / With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis? **	Si				
11	¿Se proporcionó una justificación válida para el uso de efectos aleatorios o modelos de efectos fijos? / Was a valid rationale provided for the use of random effects or fixed effect models?	Si				
12	Si se utilizó un modelo de efectos aleatorios, ¿se exploraron o discutieron los supuestos acerca de la heterogeneidad? *** / If a random effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed? ***	Si				
13	Si hay indicios de heterogeneidad, ¿se realizaron análisis de subgrupos o análisis de meta-regresión con co-variables pre-especificadas? *** / If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with pre-specified covariates performed? ***			No aplica		
Valoración global (Fuerte/Neutro/Débil/Error fatal) / Overall judgment (Strength/Neutral/Weakness/Fatal flaw)				FUERTE		
Comentario:						

#8: No se usaron.
 #9: el enfoque específico del circuito (Loop) y el modelo de "diseño por tratamiento" no proporcionaron ninguna indicación clara de la presencia de incoherencia ni localmente ni en la totalidad de las redes.
 #10: La evaluación de la heterogeneidad estadística en toda la red se basó en la magnitud del parámetro de varianza de heterogeneidad (τ^2) estimado a partir de los modelos del metanálisis en red. La heterogeneidad resultó baja en todo el MAR.
 #11: Dada la baja heterogeneidad según la magnitud del parámetro de heterogeneidad (τ^2) no se usó el modelo de efectos aleatorios.
 #12: Los autores mencionan usar el ADDIS para realizar el cálculo, pero no se reporta el resultado del mismo o su respectiva discusión.
 #13 se realizó análisis por sub grupos, con cada tratamiento y según los resultados medidos.

* Otras razones pueden incluir la formación insuficiente del evaluador. ** En ausencia de inconsistencia y ausencia de diferencias en los modificadores de efecto a través de las comparaciones, este ítem se puntúa "sí". Si hay diferencias o diferencias sistemáticas en los modificadores de efecto en las comparaciones, este ítem será puntuado "sí" si se usan modelos que captan la incoherencia, o modelos de meta-regresión que se utilizan para explicar o ajustar la inconsistencia / sesgo. *** Si se proporcionó una justificación válida para el modelo de efectos fijos, indique "no aplicable".

* Other reasons can include insufficient training of the assessor. ** In the absence of inconsistency and absence of differences in effect modifiers across comparisons, this item is scored "yes." If there are inconsistencies or systematic differences in effect modifiers across comparisons, this item will be scored "yes" if models are used that capture the inconsistency, or meta-regression models are used which are expected to explain or adjust for inconsistency/bias. *** If a valid rationale for the fixed effect model was provided, state "not applicable."

CALIDAD DEL REPORTE Y TRANSPARENCIA / REPORTING QUALITY & TRANSPARENCY		FUERTE	DÉBIL	NO SE PUEDE RESPONDER		
				No reportado	Insufficient information	Other reason*
14	¿Se proporciona una representación gráfica o tabular de la red de evidencia con información sobre el número de ECAs por comparación directa? / Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Si				
15	¿Se reportan los resultados de los estudios individuales? / Are the individual study results reported?	Si				
16	¿Se informan por separado los resultados de las comparaciones directas se de los resultados de las comparaciones indirectas o del metanálisis en red (MAR)? / Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Si				
17	¿Están todos los contrastes de las intervenciones entre pares tal y como se obtuvieron con el metanálisis en red (MAR) con la respectivas medidas de	Si				

	incertidumbre? / Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?					
18	¿Se proporciona una gradación de las intervenciones dado los efectos del tratamiento reportados y su incertidumbre por resultado? / Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome? /	SI				
19	¿Se informa sobre el impacto de las características importantes del paciente en los efectos del tratamiento? / Is the impact of important patient characteristics on treatment effects reported?	SI				
Valoración global (Fuerte/Neutro/Débil) / Overall judgment (Strength / Neutral / Weakness)					FUERTE	
Comentario: #14: Si se presentan los diagramas del MAR según el resultado medido. Además, se presentan los “rankograms” según la el VALOR SUCRA en forma de Gráfico de gradación agrupado y según los valores para aceptabilidad y eficacia #15: Se reporta todos los resultados de forma conjunta, pero no se indica de cual estudio procede cada uno. #16: Se reporta los resultados de las comparaciones directas y del MAR. No se incluyó una tabla de los resultados de las comparaciones indirectas. #17: Para cada resultado se reportó el intervalo de confianza. #18: Además se presentan los “rankograms” según la el VALOR SUCRA en forma de Gráfico de gradación agrupado y según los valores para aceptabilidad y eficacia con las pruebas correspondientes. #19: Se realiza análisis de 40 subgrupos según medicamento y resultado clínico.						

* Otras razones pueden incluir la formación insuficiente del evaluador. / * Other reasons can include insufficient training of the assessor.

INTERPRETACIÓN / INTERPRETATION		FUERTE	DÉBIL	NO SE PUEDE RESPONDER		
				No reportado	Información Insuficiente.	Otras razones*
20	¿Son la conclusiones adecuadas y balanceadas? / Are the conclusions fair and balanced?	SI				
Valoración global (Fuerte/Neutro/Débil) / Overall judgment (Strength / Neutral / Weakness)					FUERTE	
Comentario: #20: Las conclusiones son balanceadas ya que se mencionan todas las comparaciones y además mencionan aspectos tan importantes que la duración de los estudios disponible es muy corta lo explica en la baja detección de evento adversos. Los autores reconocen alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod son las tres mejores opciones para prevenir recaídas clínicas a los 24 meses y solo Natilazumab con calidad de la evidencia moderada mostró beneficio en empeoramiento de la discapacidad.						

* Otras razones pueden incluir la formación insuficiente del evaluador / * Other reasons can include insufficient training of the assessor.

CONFLICTOS DE INTERÉS / CONFLICT OF INTEREST		FUERTE	DÉBIL	NO SE PUEDE RESPONDER		
				No reportado	Información insuficiente	Otras razones*
21	¿Hubo algunos potenciales conflictos de	No				

	interés? ** / Were there any potential conflicts of interest? **				
22	Si los hubo que pasos se siguieron para resolverlos? / If yes, were steps taken to address these? ***			No aplica	
Valoración global (Fuerte/Neutro/Débil) / Overall judgment (Strength / Neutral / Weakness)				FUERTE	
Comentario:					
#21: Los autores aclaran que no recibieron financiamiento externo o que tienen algún conflicto de intereses.					

* Otras razones pueden incluir la formación insuficiente del evaluador. ** Los conflictos de intereses pueden existir cuando un autor (o institución del autor o empleador) tiene relaciones financieras o personales o afiliaciones que podrían influenciar (o sesgar) las decisiones del autor, el trabajo o el manuscrito. *** Para ayudar a responder a este tema específico, se puede pensar en lo siguiente: A fin de abordar posibles conflictos de interés, deben tenerse en cuenta todos los aspectos, incluido el tipo específico y la relación del conflicto de intereses, y la publicación debe ser revisada por pares. La contribución de cada autor debe ser claramente anotada para documentar la divulgación completa de las actividades. Además, se debe discutir con precisión una exposición justa y equilibrada, incluyendo la amplitud y profundidad de las limitaciones del estudio

* Other reasons can include insufficient training of the assessor. ** Conflicts of interest may exist when an author (or author's institution or employer) has financial or personal relationships or affiliations that could influence (or bias) the author's decisions, work, or manuscript. *** To help answer this specific item, one can think of the following: In order to address potential conflicts of interest, all aspects should be noted, including the specific type and relationship of the conflict of interest, and the publication should be peer-reviewed. The contribution of each author should be clearly noted to document full disclosure of activities. Also, a fair and balanced exposition, including the breadth and depth of the study's limitations, should be accurately discussed.

¿Es la credibilidad del meta-análisis en red suficiente o insuficiente? / Is the credibility of the network meta-analysis sufficient or insufficient?	SUFICIENTE
---	------------

Anexo 8: Encuesta para el manejo de pacientes de EMRR en los servicios de la CCSS

As
F

Haga una cuenta de inicio de sesión (opcional)

Crear una cuenta le permitirá llenar la encuesta parcialmente y volver más tarde para acabarla.

Los nuevos usuarios o usuarios ya registrados (opcional), dar clic al botón de crear una cuenta o iniciar sesión (para inscribirse o volver a su encuesta).

Crear una cuenta o iniciar sesión

La cuenta que usted establece será solamente para este formulario. Si usted desea llenar la encuesta parcialmente y volver más tarde, en el momento que desee dejar de llenar la encuesta, haga CLIC en el botón de "GUARDAR LA INFORMACION", que encontrará al final de la misma, y podrá volver más tarde. Cuando ya esté seguro que completó totalmente la encuesta haga CLIC en el botón de ENVIAR, que encontrará al final de la misma.

Por favor identifique para iniciar la validación y de inmediato se le mostrarán las preguntas que necesitamos que evalúe.

* Nombre:

[Redacted]

* 1er Apellido

Parajeles

* 2do Apellido

[Redacted]

* Lugar de Trabajo (Hospital):

[Redacted]

* Lugar de Trabajo (Servicio):

[Redacted]

* Disciplina:

[Redacted]

* Correo Electrónico:

[Redacted]

EVALUACIÓN:

* 1. ¿Cuál estima usted es la prevalencia de Esclerosis Múltiple en nuestro país? (*)

* Tomado de : Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024.
<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>

- a) 0-5 casos en 100 000 habitantes
 b) 5.01-20 casos en 100 000 habitantes
 c) 20.01-60 casos en 100 000 habitantes
 d) 60.01-100 casos en 100 000 habitantes

* 2. ¿Cuántos pacientes vivos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple existen en el Hospital donde usted trabaja?

120

3. De esos pacientes, qué cantidad de ellos corresponden a las siguientes subtipos de Esclerosis Múltiple (*):

* Referencia: Galson A, Giovannoni G, Hawkes CH. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: from Charcot to McDonald. *Mult Scler Rel Disord* 2012;1(1):9Y14.

	Número de Pacientes
Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente	80
Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva	30
Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva	1
Síndrome Clínico Aislado:	7
Síndrome Radiológico Aislado	2

*** 4. De los pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), ¿Qué porcentaje estimaría usted pueden estar en EMRR Activa?**

- a) 0 a 5%
- b) >5% a 10%
- c) >10% a 15%
- d) >15% a 20%
- e) >20% a 25%
- f) >25% a 30%
- g) >30% a 35%
- h) >35% a 40%
- i) >40% a 45%
- j) >45% a 50%
- k) >50% a 55%
- l) >55% a 60%
- m) >60% a 65%
- n) >65% a 70%
- o) >70% a 75%
- p) >75% a 80%
- q) >80% a 85%
- r) >85% a 90%
- s) >90% a 95%
- t) >95% a 100%

5. Del total de pacientes diagnosticados con EMRR en su hospital, cuántos estimaría usted están siendo tratados con:

	Número de Pacientes en tratamiento
Interferón Beta 1B	70
Fingolimod 0,5 mg cápsulas	5
Natalizumab 300 mg/15 mL	3

*** 6. En su experiencia, ¿ Qué porcentaje de pacientes en tratamiento con Interferón Beta 1B, estarían requiriendo un cambio a terapias de segunda línea?**

- a) 70%
- b) 60%
- c) 50%

d) Otro indique:

7. De los tratamientos modificadores de la enfermedad de este estudio, indique el estimado del número de visitas necesarias al año de (en caso de no ser necesario escriba N/A): (*)

*Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y Cemcat, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [versión rápida]. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
 Grupo Costarricense de Consenso Nacional para el Manejo de la Esclerosis Múltiple. (Julio-Diciembre 2015). Guías Nacionales para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Neuroeje, 28 (2) , 68-120.

	Interferon Beta 1B	Natalizumab	Fingolimod
Neurología	3	12	4
Oftalmología	N/A	N/A	1
Psicología: Valoración Neurocognitiva	1	N/A	N/A
Neumología: Pruebas de Función Pulmonar	0	0	0
Enfermería: Aplicación de Tratamiento	5	12	1
Cardiología: Evaluación Cardiológica	0	0	1

Si considera otro por favor indicarlo aquí:

En interferon es necesario el apoyo de enfermería al principio para explicar procedimiento de aplicación del tratamiento (este costo actualmente es cubierto por las casas farmacéuticas). La Institucion no cuenta con personal de enfermería dedicada a clínicas de Esclerosis Multiple que sería lo ideal y menos confuso para los usuarios .

8. De los tratamientos modificadores de la enfermedad de este estudio, indique la estimación del número de días de estancia hospitalaria al año para aplicación de tratamiento (en caso de no ser necesario indique N/A):

	Interferon Beta 1B	Natalizumab	Fingolimod
Sala de Observación	N/A	N/A	N/A
Sala de Infusión	N/A	12	1

Si considera otro por favor indicarlo aquí:

En nuestro hospital se aplica el Natalizumab y se administra la primera dosis en un sistema similar a Hospital de Día.

9. De los tratamientos modificadores de la enfermedad de este estudio, indique la estimación del número de estudios de laboratorio y/o gabinete al año, necesarios para el manejo ambulatorio del paciente con EMRR activa en la Institución con las siguientes terapias:

	Interferon Beta 1B	Natalizumab	Fingolimod
Hemograma Completo	1	2	4
Examen de Función Renal	N/A	1	1
Prueba de Función Hepática	1	N/A	4
Monitoreo de la Función Tiroidea	1	N/A	N/A
Titulación de NABs	N/A	N/A	N/A
Serología por Virus de Varicela Zóster	N/A	N/A	1
Vacuna contra Varicela	N/A	N/A	1
Prueba de Embarazo	1	1	1
Serología por el Virus JC	N/A	1	N/A
Títulos del Virus JC	N/A	1	N/A
Tomografía por coherencia óptica OCT	N/A	N/A	1
Monitor de ritmo cardíaco y presión arterial	N/A	N/A	1

Electrocardiograma	N/A	N/A	1
RMN Cerebral CON Medio de Contraste	1	1	1
RMN Cerebral SIN Medio de Contraste	0	0	0
RMN Medular CON Medio de Contraste	0	0	0
RMN Medular SIN Medio de Contraste	0	0	0

Si considera otro por favor indicarlo aquí:
 EN REALIDAD LA FRECUENCIA DE RESONANCIA EN PROMEDIO ES ENTRE 1 CADA 2 A 3 Años .
 La Resonancia medular depende de la clínica y la mayoría es cerebral.

*** 10. De los tratamientos modificadores de la enfermedad de este estudio, indique lo correspondiente a cada una de las terapias. Indique el número de otros recursos necesarios para manejar al paciente con EMRR activa en la Institución con las terapias de Interferón Beta 1B, Natalizumab y Fingolimod:**

En nuestro Hospital el recurso de Fisiatría es básico con un promedio de valoración de 3 citas /año independiente del tratamiento.

11. En el caso del Interferón Beta 1B, la literatura reporta diversos efectos adversos. ¿Podría especificar el tratamiento farmacológico y no farmacológico que reciben los pacientes cuando presentan estos efectos secundarios? (en caso de no ser necesario indique N/A): (*)

*Jacobs LD, Cookfair DL, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. 1996 Mar;39(3):285-94. Erratum in: Ann Neurol 1996 Sep;40(3):480. PubMed PMID: 8602746.

*Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) StudyGroup. Lancet. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.

* Kappos L, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. Neurology. 2006 Sep 26;67(6):944-53. PubMed PMID:17000959.

	Tratamiento farmacológico y dosis (cuando aplica)	Tratamiento no farmacológico, (cuando aplica).	Medidas adicionales
NABs	N/A	N/A	al no medir los títulos no se tomaría ninguna medida pero en la práctica la falla terapéutica podría estar relacionado y uno cambio de medicamento
Síntomas tipo gripe	cataflan 1tid (6 dosis)	reposo	
Reacción en el sitio de inyección	N/A	Rotación , colocar hielo	Si son severas referimos a Dermatología.

Si considera otro por favor indicarlo aquí:
 En algunas ocasiones las reacciones locales son tan persistentes , dolorosas y a veces ulceradas que ha sido motivo de cambio de tratamiento

12. En el caso de los pacientes tratados con Natalizumab, la literatura reporta diversos efectos adversos. ¿Podría especificar el tratamiento farmacológico y no farmacológico que reciben los pacientes cuando presentan estos efectos secundarios?: (en caso de no ser necesario indique N/A):(*)

*Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910. PubMed PMID: 16510744.

*O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, Rudick RA, Aschenbach W, Lucas N. Disease activity return during

natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 May 31;76(22):1858-65. doi: 10.1212/WNL

*NATALIZUMAB NICE submission

	Tratamiento farmacológico y dosis (cuando aplica)	Tratamiento no farmacológico (cuando aplica)	Medidas adicionales
Infección del Tracto Urinario	N/A	N/A	No hemos visto un aumento de frecuencia y las sepáis urinarias las relacionamos mas con la vejiga neurogónica de fondo
Nasofaringitis	N/A	N/A	N/A
Reacción Alérgica	N/A	N/A	No hemos tenido ese evento adverso pero de presentarse tratamiento es suspender Natalizumab y medidas para analixia (esteroides /adrenalina , etc)
Reacción Anafiláctica	N/A	N/A	No hemos tenido ese evento adverso pero de presentarse tratamiento es suspender Natalizumab y medidas para anafilaxia (esteroides /adrenalina , etc)
Cefalea	Acetaminofen 1 cada 8 horas (3)	reposo	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva.	N/A	N/A	No hemos tenido casos , de presentarse es suspender permanentemente el tratamiento , internamiento- variable duración - , plasmaferesis y esteroides .
Artralgia	N/A	N/A	no hemos tenido
Fatiga	Amantadina 100 mg bid (1 2 mss)	reposo	

Si considera otro por favor indicarlo aquí:

La reacción por infusión no suspendemos tratamiento sólo disminuimos velocidad de infusión .

13. En el caso de los pacientes tratados con *Fingolimod*, la literatura reporta diversos efectos adversos. ¿Podría especificar el tratamiento farmacológico y no farmacológico que reciben los pacientes cuando presentan estos efectos secundarios?: (en caso de no ser necesario indique N/A);(*)

* Kappos L, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494. Epub 2010 Jan 20. PubMed PMID:20089952

* FINGOLIMOD NICE submission.

	Tratamiento farmacológico y dosis (cuando aplica)	Tratamiento no farmacológico (cuando aplica)	Medidas adicionales (preventivas o de seguimiento)
Dolor de Espalda	N/A	N/A	
Bloqueo Auriculoventricular: Primer Grado	N/A	N/A	No hemos tenido casos , de presentarse si es asintomático que es lo usual se observaría internado por 1 día más . Usualmente Asintomaticos
Bloqueo Auriculoventricular: Segundo Grado	N/A	N/A	No hemos tenido casos , de presentarse si es asintomático que es lo usual se observaría internado por 1 día más . De ser sintomático , valoración cardiológica , usualmente respuesta adecuada a atropina pero eventual marcapaso transitorio .
Infección Severa	N/A	N/A	no hemos tenido casos
Diarrea	N/A	N/A	
Edema Macular	N/A	N/A	En caso de presentarse suspender tratamiento , valoración

			oftalmológica y realizar OCT
Bronquitis	N/A	N/A	
Si considera otro por favor indicarlo aquí: En general el monitoreo de primera dosis cada vez se considera mas inocuo por la baja frecuencia de las manifestaciones cardiológicas tipo bloqueo al ser pacientes jóvenes sin factores de riesgo .			
GRACIAS POR SU APOORTE			

Haga una cuenta de inicio de sesión (opcional)

Crear una cuenta le permitirá llenar la encuesta parcialmente y volver más tarde para acabarla.

Los nuevos usuarios o usuarios ya registrados (opcional), dar clic al botón de crear una cuenta o iniciar sesión (para inscribirse o volver a su encuesta).

[Crear una cuenta o iniciar sesión](#)

La cuenta que usted establece será solamente para este formulario. Si usted desea llenar la encuesta parcialmente y volver más tarde, en el momento que desee dejar de llenar la encuesta, haga CLIC en el botón de "GUADAR LA INFORMACION", que encontrará al final de la misma, y podrá volver más tarde. Cuando ya esté seguro que completó totalmente la encuesta haga CLIC en el botón de ENVIAR, que encontrará al final de la misma.

Por favor identifíquese para iniciar la validación y de inmediato se le mostrarán las preguntas que necesitamos que evalúe.

* Nombre:

[Redacted]

* 1er Apellido

[Redacted]

* 2do Apellido

[Redacted]

* Lugar de Trabajo (Hospital):

[Redacted]

* Lugar de Trabajo (Servicio):

[Redacted]

* Disciplina:

Neurología
[Redacted]

* Correo Electrónico:

[Redacted]

EVALUACIÓN:

14. Los estudios de **Alemtuzumab** (Lemtrada® Phase III trials (CARE MS I, CARE MS II) reportan diversos efectos adversos. ¿Podría estimar el **tratamiento farmacológico y no farmacológico** que requeriría para manejarlos en su hospital? (en caso de no ser necesario indique N/A): (*)

*-Cohen JA, et al. CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3. Epub 2012 Nov 1. PubMed PMID: 23122652.

*Coles AJ, et al. CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1. Epub 2012 Nov 1. PubMed PMID: 23122650.

Tratamiento farmacológico y dosis (cuando	Tratamiento no farmacológico (cuando	Medidas adicionales (preventivas o de
---	--------------------------------------	---------------------------------------

	aplica)	aplica)	seguimiento)
Infección del Tracto Urinario.	Amoxicilina 500 mg tid por 10 días	acidificar orina	
Reacción asociada a la infusión.	N/A	Disminuir velocidad de infusión	
Infección por herpes.	Acyclovir vo por 10 días (800 mg , cinco veces al día) o valaciclovir 1000 mg tid por 7 días	N/A	
Trastornos autoinmunes de Tiroides.	LEVOTIROXINA 1/día	N/A	
Infección Respiratoria.	DEPENDE DE GRAVEDAD		

* 15. Para determinar el costo promedio del manejo del brote en un paciente, de acuerdo con su experiencia ¿Qué número de brotes estimaría usted se han tratado en el último año en el hospital donde usted trabaja en los pacientes con EMRR?

.

20

16. Acorde con la severidad del brote, en su hospital ¿Qué porcentaje estimaría usted fueron de nivel?

.

	Frecuencia (%)
Leve	14
Moderado	4
Severo	2

Si considera otro por favor indicarlo aquí:

.

17. Con base en su criterio en su hospital, ¿cuál sería el estimado del número de visitas necesarias para resolver un brote en un paciente acorde con su severidad !?: (en caso de no ser necesario indique N/A):

.

	Leve (Número de visitas)	Moderado (Número de visitas)	Severo (Número de visitas)
Neurología	2	3	4
Oftalmología (Brote con componente de compromiso ocular [neuritis óptica])	0	0	0
Técnico de Campos Visuales (Brote con componente de compromiso ocular [neuritis óptica])	0	0	0
Urología (Brote con compromiso motor moderado/severo + compromiso esfínter urinario)	0	0	1
Técnico de Urología – estudio de urodinamia (Brote con compromiso motor moderado/severo + compromiso esfínter urinario)	0	0	0
Fisiatra (Brote con compromiso motor moderado/severo)	1	2	3
Licenciado en Terapia Física (Brote con compromiso motor moderado/severo)	0	10	20
Enfermera de aplicación de la infusión por los días indicados	0-3	3	5
Enfermería de cuidado diario en salón (neurología)	0	3	5
Enfermería (cuidado crítico)	0	0	5
Auxiliar de Enfermería	0	1	5

Enfermera especializada en plasmaféresis	0	0	1
--	---	---	---

Si considera otro por favor indicarlo aquí:
 en el hospital son los médicos los encargados de plasmaferesis .Usualmente en el brote no hacemos urodinamia pero puede ser un costo posterior

18. De acuerdo con su experiencia ¿cuál sería la estimación del número de días de estancia hospitalaria necesarias para resolver un brote en un paciente de acuerdo con su severidad, en su hospital?: (en caso de no ser necesario indique N/A):

	Leve (Número de días)	Moderado (Número de días)	Severo (Número de días)
Servicio de Emergencias de Día	0	3	5
Internamiento en Unidad ó Neurología General	0	0	10
Internamiento en la Unidad de Cuidados Neurocríticos	0	0	3

Si considera otro por favor indicarlo aquí:
 En general no internamos pacientes con brotes leves a moderados , se les aplica la infusion de solumedrol en inyectables .

19. De acuerdo con su experiencia, sen su hospital el ¿Cuál sería el número de estudios de gabinete necesarios para evaluar un brote en un paciente de acuerdo a la severidad ? : (en caso de no ser necesario indique (N/A):

	Leve	Moderado	Severo
Hemograma Completo	0	0	1
Examen General de Orina	1	1	1
Urocultivo	1	1	1
Radiografía de Toráx	0	0	0 1
Campimetría	0	0	0
Potenciales evocados visuales	0-1	1	1
Potenciales evocados somatosensoriales	0	0	0
Potenciales evocados de tallo	0	0	0
Estudios de Urodinamia	0	1	1
Nuevo estudio de resonancia magnética (cerebro/medula)	0	1	1

Si considera otro por favor indicarlo aquí:
 -

20. ¿Por cuánto tiempo (días) promedio en su hospital, estimaría prescribir a un paciente los siguientes medicamentos y además marque el esquema correspondiente de acuerdo con su severidad?:

	TIEMPO EN DÍAS EN UN AÑO	Leve	Moderado	Severo
Metilprednisolona (Solumedrol®) 500 mg -1 g IV por día)		3	5	5
Metilprednisolona (Solumedrol®), otra dosis según su experiencia: (especificar)				
Gammaglobulina humana (0,4 g x Kilo/día IV)		N/A	N/A	N/A
Gammaglobulina humana (0,4 g x Kilo/día IV), otra dosis según su experiencia: (especificar)				
Plasmaféresis con albúmina (5 sesiones cada 48h)		N/A	N/A	5
Plasmaféresis con albúmina, otra dosis según su experiencia: (especificar)				

Si considera otro por favor indicarlo aquí:

En general lo más utilizado son esteroides y raramente gamaglobulinas

*** 21. Si usted posee información que enriquezca la información aportada, por favor agréguela aquí:**

Es necesario contar con una enfermedad en enf desmielinizantes para asegurar adherencia al tratamiento y facilitar evolución .

Item #162

GRACIAS POR SU APORTE

Anexo 9: Informe de la Evaluación Económica Completa con Tablas de Costo

Informe de la Evaluación Económica Completa

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) dispone en su Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de tres presentaciones de interferón beta 1 a y una de interferón beta 1 b para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple (EM). En los últimos años, se han recibido solicitudes de tratamiento con medicamentos de alto costo como Natalizumab y Fingolimod, en pacientes que han fallado al uso de los interferones disponibles.

Al momento de plantear la necesidad de una evaluación de tecnología sanitaria sobre las mejores opciones terapéuticas para pacientes con EMRR, no se contaba con un lineamiento claramente establecido para tratamientos de segunda línea para los pacientes con falla terapéutica a los interferones. Esta situación condujo a la generación de Recursos de Amparo, fenómeno social actualmente conocido como “judicialización de la salud”, en algunos de los casos en los que se negó el uso de otras opciones terapéuticas. Es criterio de la Dirección de Farmacoepidemiología que: “hay un grupo de pacientes que no necesariamente ameritan el tratamiento que solicitan, y que lo están recibiendo de acuerdo a la decisión de la Sala Constitucional”. Asimismo, dicha Dirección plantea que “un grupo de pacientes que lo necesitan podrían no estarlo recibiendo”.

Se ha considerado pertinente realizar un análisis económico para comparar la relación costo efectividad incremental (RCE o CEI por sus siglas en español; término utilizado en inglés bajo las siglas ICER: incremental cost-effectiveness ratios) entre la intervención NTZ y los comparadores Fingolimod y Alemtuzumab. Esto debido a que fueron algunos de los medicamentos que demostraron un beneficio importante en las revisiones sistemáticas consideradas (Tramacere, 2015) (Pucci, 2011), y que el abordaje farmacológico de la EM es reconocido como de alto costo; todo con el fin de realizar un uso eficiente de los medicamentos disponibles en la seguridad social, mejorando el acceso oportuno a tratamientos efectivos y seguros.

Se realizó una revisión de las publicaciones de estudios costo-efectividad evaluando las terapias para EM vinculadas con esta ET, donde se ha evaluado el tratamiento con natalizumab y diversos comparadores. Se documentan estudios con modelos muy complejos, con diversas aproximaciones metodológicas y variados horizontes temporales. Las publicaciones más antiguas no lo comparan con fingolimod ni con alemtuzumab, sino que lo comparan principalmente con interferones, con glatiramer y terapia de soporte (Koeser 2013); (Ashley, 2011) ; (Bakhshai, 2010); (Earnshaw, 2009); (Chiao, 2009) (Gani, 2008) posteriormente hay publicaciones que incluyen fingolimod (NICE, 2014) y en menor cantidad alemtuzumab dentro de los comparadores (Koeser 2013).

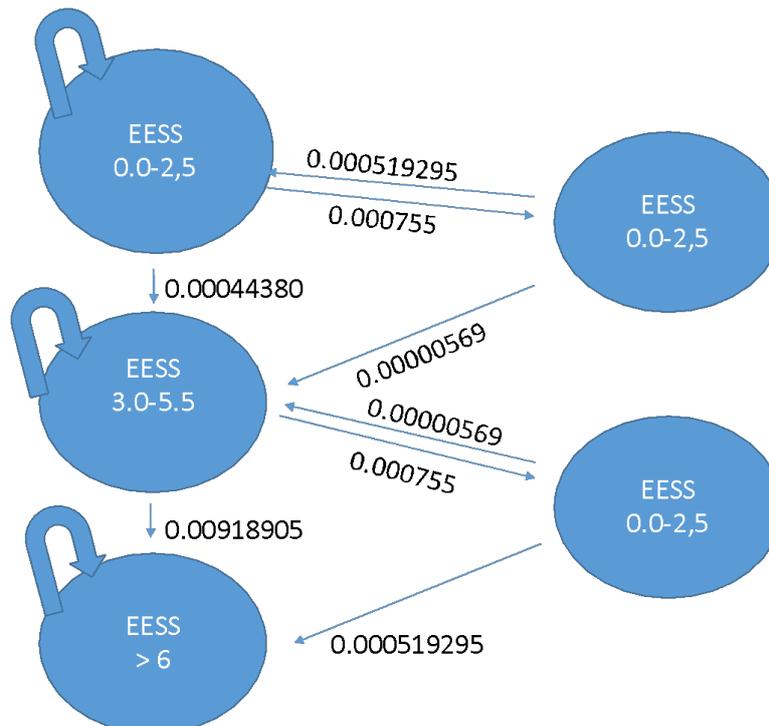
Con base en la revisión realizada de los estudios de costo-efectividad de la terapia para EM, se consideró que la mejor aproximación para hacer el análisis es a través de un modelo de Markov. En este caso, se realizó un modelo de Markov, para la evaluación económica de 3 estrategias de tratamiento en una cohorte hipotética de 50 pacientes diagnosticados con EMRR en Costa Rica. Dadas las limitaciones derivadas de extrapolar a largo plazo resultados de ensayos clínicos con horizontes temporales de alrededor de dos años, y que muchos de los modelos publicados son sumamente complejos, se consideró pertinente hacer un modelo simplificado, que incluyera las variables más relevantes desde la perspectiva de la CCSS.

Las intervenciones de atención incluidas en el modelo y que generaron costos son:

1. *Costo por atención, manejo de síntomas, seguimiento de la enfermedad.* Los costos incluidos son: consulta médica especializada en neurología (frecuencia según intervención), consulta de fisioterapia mensual, estudios de imágenes, exámenes de laboratorio.
2. *Costo por tratamiento de recaídas y otros medicamentos.* Los costos incluidos en este rubro son: costos generales de internamiento, consultas adicionales, estudios adicionales y medicamentos (principalmente corticoesteroides).
3. *Costo mensual por tratamiento farmacológico de inmunomoduladores de la enfermedad y la atención de sus efectos adversos.* Se incluyeron los rubros mencionados para las tres estrategias: Fingolimod, Alentuzumab y Natalizumab, incluyendo los costos de administración y del seguimiento de los planes de minimización de riesgos correspondientes.

El curso clínico de la EMRR (por ejemplo, la progresión de la enfermedad y la recaída) se modeló en términos de la escala de estado de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, 1983):

1. EDSS 0.0-2.5: no o pocas limitaciones en la movilidad
2. EDSS 3.0-5.5: limitaciones moderadas en la movilidad
3. EDSS 6.0-7.5: ayuda para caminar o silla de ruedas
4. EDSS 8.0-9.5: restringido a la cama
5. Muerte (causas naturales o EDSS 10)
6. Recaída EDSS 0.0-2.5: recaída con un cambio en la discapacidad dentro de EDSS 0.0-2.5
7. Recaída EDSS 3.0-5.5: recaída con un cambio en la discapacidad dentro de EDSS 3.0-5.5



Las transiciones entre los estados de salud se asumieron en ciclos trimestrales. Debido a la dinámica, la actualización tecnológica para el tratamiento de esta enfermedad se asume con un horizonte temporal de 6 años para capturar los beneficios completos de la terapia inmunomoduladora. Los costos y los resultados se estimaron desde la perspectiva de la CCSS (prestador público de servicios de salud) y se descontaron al 5% por año durante el proceso de

observación. Todos los costos se consideraron en dólares estadounidenses del 2016. (Ashley, 2011) (Earnshaw, 2009) (Chiao, 2009) (Gani, 2008) (O'Day, 2015)

La historia de progresión de la enfermedad bajo el tratamiento inmunomodulador, la eficacia clínica de las terapias de EM y la mortalidad, se obtuvieron de la literatura consultada con resultados de evaluaciones económicas (Earnshaw, 2009) (Gani, 2008) (NICE, 2014).

Los costos de eventos adversos por el uso de los medicamentos y uso de los recursos sanitarios, se obtuvieron de la literatura publicada (Ashley, 2011) (NICE, 2014), documentación de la CCSS (Modelo Tarifario Institucional del Segundo Semestre, 2016), por consulta a expertos y a especialistas en neurología (Pastor, 2017).

El modelo calculó los siguientes resultados: número promedio de años en EDSS 0.0-5.5; número promedio de años libres de recaída, número de exacerbaciones, número de exacerbaciones graves y años de vida ganados. Costos totales y costos por componente (es decir, costo de terapia inmunomoduladora, costos médicos relacionados con la EM y la relación costo-efectividad incremental que compara el tratamiento de los síntomas de cada intervención con el manejo de los síntomas combinado con cada una de las 3 terapias inmunomoduladoras).

Los parámetros del modelo fueron variados en los análisis de sensibilidad. Se adoptaron una serie de supuestos para el modelo de cohorte poblacional de base:

1. Se incluyeron solo pacientes mayores de 25 años
2. La mayoría de los pacientes encuestados se encontraban en los estados de salud EDSS EDSS <5.5, que representa a los pacientes con EMRR elegibles para la terapia inmunomoduladora.
3. El 100% de los pacientes comenzaron en EDSS 0.0-2.5 estado de salud.
4. El momento en que los pacientes se transformaron de EMRR (caracterizada por recaídas claramente definidas con recuperación al menos parcial de los casos y ausencia de progresión de la enfermedad entre las recaídas) a SPMS (caracterizada por recaídas y citas menos frecuentes que empiezan a progresar Incluso entre recaídas) no se especificó en el modelo, ya que el momento exacto en que se produce esta transformación no está claramente definido. El modelo supuso que esta transformación tuvo lugar entre EDSS 3.0-5.5.
5. El modelo supuso que las recaídas ocurrieron solamente en pacientes en los estados de salud de EDSS más bajos (EDSS 0.0-5.5)
6. La tasa de progresión de la enfermedad aumentó según lo publicado en la literatura bajo los efectos de cada tratamiento específico. (Tramacere, 2015), (Ashley, 2011), (Earnshaw, 2009), (Gani, 2008), (O'Day, 2011), (NICE, 2014).
7. El modelo suponía que la conmutación entre las terapias inmunomoduladoras no era posible. A los pacientes que suspendieron la terapia inmunomoduladora se les asignaron las probabilidades de transición para la recaída y la progresión de la enfermedad utilizada en el brazo de tratamiento de los síntomas. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento no se les permitió reiniciar el tratamiento.
8. En el caso de las terapias con natalizumab y con fingolimod, se parte del supuesto que los pacientes reciben el tratamiento desde el momento que ingresan en el modelo hasta la progresión de la enfermedad. En el caso del tratamiento con alemtuzumab se parte del supuesto que todos los pacientes reciben 5 dosis el primer año (una dosis cada día durante 5 días consecutivos) y 3 dosis (en días consecutivos) el segundo año, sin nuevas dosis en el tiempo, independientemente de la evolución.
9. El modelo asumió que las puntuaciones de EDSS por fallo terapéutico no mejoraron con el tiempo; Por lo tanto, los pacientes pasaron al siguiente estado de salud más grave, que corresponde a una progresión en la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, EDSS 0,0-2,5 a EDSS 3,0-5,5).
10. Se asumió que la mortalidad debida a la EM se produjo sólo después de que los pacientes habían progresado en todos los estados de salud del EDSS.

11. Los efectos del tratamiento asociados con las terapias inmunomoduladoras se estimaron ajustando - mediante una reducción porcentual- las probabilidades de recaída y progresión de la enfermedad utilizada en el brazo de manejo de síntomas del modelo.
12. La recaída y las tasas de progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo se obtuvieron a partir de ensayos clínicos aleatorios (Kruzke, Tramacere 2015) (Ashley, 2011) (O'Day, 2011) (NICE, 2014)
13. La utilidad para calcular los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) se estimó considerando los valores establecidos en estudios publicados para el estadio de salud del EDSS correspondiente. (Earnshaw, 2009)

Matriz de información del modelo

1. Distribución inicial de la población según estadía de la enfermedad EDSS 0.0 -2.5 100% (Oleen-Burkey)
2. Probabilidad mensual de progresión de la enfermedad EDSS 0.0 -2.5 a 3.0 -5.5 0.004438 (Weinshenker, Runmarker, Prosser)
3. Probabilidad mensual de recaídas 0.075500 Goodkin, Weinshenker, Prosser) (Earnshaw, 2009)
4. Costos de administración de tratamiento:
 - a. Fingolimod
 - b. Alemtuzumab
 - c. Natalizumab
5. Probabilidad de reducción de síntomas (Tramacere 2015) (Ashley, 2011) (Earnshaw, 2009) (Gani, 2008) (NICE, 2014)
 - a. Fingolimod reducción relativa 51.5 % , ARR 0.195 ,
 - b. Alemtuzumab reducción relativa 60% , ARR 0.2115
 - c. Natalizumab reducción relativa 68 % , ARR 0.23
6. Probabilidad de reducir progresión de discapacidad (Tramacere 2015) (Ashley, 2011) (Earnshaw, 2009) (Gani, 2008) (NICE, 2014)
 - a. Fingolimod: reducción relativa 21 % , EDSS 0.215
 - b. Alemtuzumab: reducción relativa 22 % , EDSS 0.192
 - c. Natalizumab: reducción relativa 42 % - EDSS 0.17

Consumo de recursos y costos:

Para la estimación de los recursos requeridos para el tratamiento de pacientes con EM se realizó una consulta a expertos sobre los recursos utilizados para el manejo de los pacientes con EMRR previamente tratados con Interferón Beta 1b por medio de la metodología RAND/UCLA, (Pastor, 2017).

Los objetivos que el cuestionario pretendió alcanzar fueron:

1. Identificar los recursos requeridos para la atención de pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Activa en tratamiento con Interferón Beta 1B, así como los candidatos en tratamiento con terapias de segunda línea como Natalizumab y Fingolimod.
2. Determinar la población diana u objetivo del estudio, en concreto los pacientes en tratamiento con Interferón Beta 1B, Natalizumab y Fingolimod.

Una vez identificados los recursos requeridos, se procedió a definir su costo, para lo que se ha empleado el Modelo Tarifario del Seguro de Salud del II Semestre 2016 publicado por la Dirección Financiero Contable de la CCSS. (CCSS, 2016)

TABLA No. 27

Recursos requeridos para la atención de pacientes con Esclerosis Múltiple tipo brote-remisión, con progresión de la enfermedad a la terapia de primera línea, considerados tributarios de terapia de segunda línea

Consulta Neurología

Consulta no médica

Técnico de Terapia física

Técnico de campos visuales

Técnico de urología

Hospitalización

Hospitalización en UCI

Consulta en emergencias

Interconsulta otras especialidades

Oftalmología

Cardiología

Psiquiatría/Psicología

Exámenes de Laboratorio

Hemograma

Pruebas de función hepática

Pruebas de función renal

Pruebas de función tiroidea

Examen General de Orina

Pueba de Embarazo

PPD

Determinación del virus JC

Cuantificación del virus JC

Serología anticuerpos por varicela

Tamizaje por VIH

Tamizaje infección por hepatitis viral

Tamizaje infección por VPH

Urocultivo

Exámenes de Gabinete

Resonancia magnética nuclear

Electrocardiograma

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

Biopsia de diagnóstico

Radiografía de tórax

Campimetría visual

Tratamiento farmacológico de reacciones adversas a medicamentos y de brotes

Gammaglobulina 6g para administración IV

Acetaminofen 500mg tabletas

Ibuprofeno 400mg tabletas

Aciclovir 400mg tabletas

Amoxicilina 500mg tabletas o cápsulas

Ciprofloxacino 500mg tabletas

Clorfeniramina 4mg tabletas

Levotiroxina 0,1mg tabletas

Loperamida 2mg tabletas

Metilprednisolona 500mg solución inyectable

Prednisolona 5mg tabletas

Fuente: Adaptado de Pastor, 2017.

Tabla 28: Costes directo de tratamiento farmacológico de la Esclerosis Múltiple incluidos en el modelo realizado

	Natalizumab	Fingolimod	Alemtuzumab
Medicamento	Natalizumab	Fingolimod	Alemtuzumab
Presentacion	Vial con 300mg de concentrado para perfusion	Capsulas duras de 0,5mg	Vial con 12mg de concentrado para perfusion
Precio unitario	\$3 200,00	\$81,94	\$12 605,00
Costo primer año	\$41 600,00	\$29 908,10	\$63 025,00
Costo segundo año	\$41 600,00	\$29 908,10	\$37 815,00
Costo por año (a partir del tercer año)	\$41 600,00	\$29 908,10	\$0,00

Fuente: Adaptado de Pastor, 2017 y Modelo Tarifario Institucional CCSS.

Tabla 29: Coste de administración de los medicamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple incluidos en el modelo realizado

	Natalizumab
Sala de observacion (2 horas por administracion)	\$2 229,30
costo mensual	\$185,77
	Fingolimod
Hospitalizacion	
1 día con la primera dosis	\$603,45
	Alemtuzumab
Hospitalizacion	
5días (primer año)	\$3 017,24
3 días (segundo año)	\$1 810,34
Aciclovir (30 días)	\$1,20
Metilprednisolona (3días)	\$29,88

Fuente: Adaptado de Pastor, 2017 y Modelo Tarifario Institucional CCSS.

Tabla 30: Coste plan minimización de riesgos de los tratamientos farmacológicos de la esclerosis múltiple incluidos en el modelo

	Natalizumab
--	-------------

Determinacion virus JC (anual)	\$517,24
Cuantificacion virus JC (primer año)	\$517,24
Pruebas de función hepática antes de iniciar tratamiento y trimestral	\$281,01
	Fingolimod
EKG anual	\$71,56
OCT (primer año)	\$25,02
Campimetría visual (anual)	\$18,39
	Alemtuzumab
Hemograma completo antes de iniciar tratamiento y mensual por 48 meses	\$3,89
Pruebas de función renal antes de iniciar tratamiento y mensual por 48 meses	\$20,07
EGO antes de iniciar tratamiento y mensual por 48 meses	\$7,06
Pruebas de función tiroidea antes de iniciar tratamiento y cada 3 meses	\$89,41

Fuente: Adaptado de Pastor, 2017 y Modelo Tarifario Institucional CCSS.

Tabla 31: Coste manejo enfermedad (Esclerosis Múltiple) utilizados en el modelo

	Coste	Cantidad por año
Consulta neurología	\$377,01	6
Resonancia magnética nuclear	\$397,21	2
Atención otras disciplinas	\$92,30	12
Interconsultas	\$96,00	2

Fuente: Adaptado de Pastor, 2017 y Modelo Tarifario Institucional CCSS.

Tabla 32: Coste del manejo de las exacerbaciones (brotes) utilizados en el modelo

Brote leve	\$293,67
Brote grave	\$3 974,85

Fuente: Adaptado de Pastor, 2017 y Modelo Tarifario Institucional CCSS.

Modelo Enfermedad Final

Tratamiento	Sintomatico	per 1000	Natalizumab	per 1000	Alentuzumab	per 1000	Fingolimod	per 1000
Fase 1 EESS 0-2,5								
Sin cambio	0,48070500	0,00048071	0,70575490	0,00070575	0,65041975	0,00065042	0,59768445	0,00059768
Progresion	0,44379500	0,00044380	0,25740110	0,00025740	0,34616010	0,00034616	0,35059805	0,00035060
Exacerbacion	0,07550000	0,00007550	0,03684400	0,00003684	0,00342015	0,00000342	0,05171750	0,00005172
Fase 2 EESS 3-5.5								
Sin cambio	0,00559500	0,00000560						
Progresion	0,918905	0,00918905						
Exacerbacion	0,07550000	0,00007550						
Utility weights								
EDSS 0.0-2.5			0.824 (0.618, 1.000) ^a					
EDSS 3.0-5.5			0.679 (0.509, 0.849) ^a					
EDSS 6.0-7.5			0.533 (0.400, 0.666) ^a					
EDSS 8.0-9.5			0.491 (0.368, 0.614) ^a					



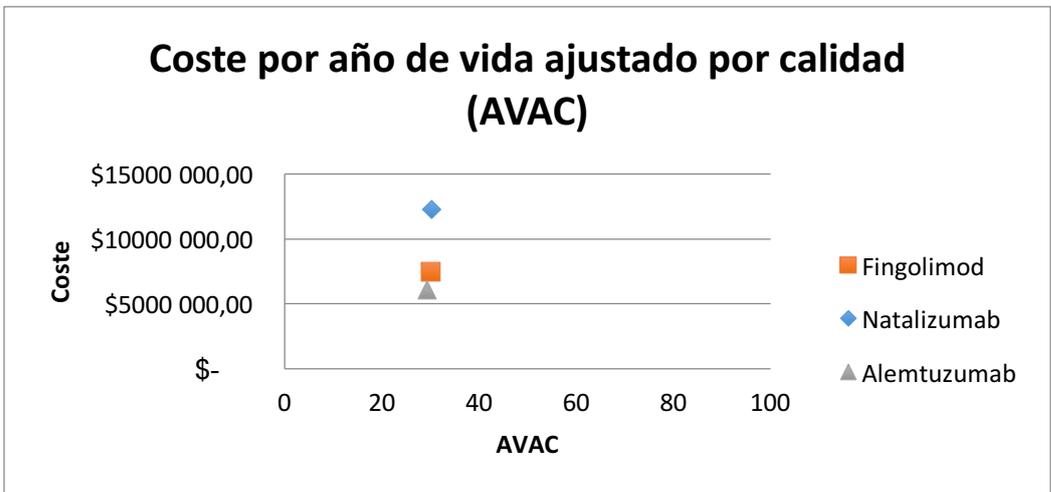
BASELINE

Table with columns for ID, various numerical values, and descriptive text. Includes a summary section at the bottom with labels like 'Exacerbaciones', 'Ex. Graves', and 'Años perdidos por progresión'.

RECURSOS Y COSTOS

		Costes / Recursos				
moneda, año		USD, 2017		Tipo de cambio del dólar	580	
Costes		Colones	USD			
Costes manejo general tratamiento segunda línea						
Consulta Neurología		€ 36 444	\$ 62,83			
	Frecuencia citas Neurología				9	8
	Coste citas neurología			\$ 565,51	\$ 502,68	\$ 816,85
Consulta no médica		€ 4 461	\$ 7,69			
	Frecuencia citas con profesionales no médicos				12	12
	Coste cits con otros profesionales no médicos			\$ 92,30	\$ 92,30	\$ 92,30
Interconsulta otras especialidades		€ 27 839	\$ 48,00			
	Frecuencia interconsultas a otras especialidades					
Exámenes de Laboratorio						
	Hemograma	€ 2 257	\$ 3,89			
	Frecuencia hemograma					
	Pruebas de función hepática	€ 40 747	\$ 70,25			
	Frecuencia PFH					
	Pruebas de función renal	€ 11 642	\$ 20,07			
	Frecuencia PFR					
	Pruebas de función tiroidea	€ 12 965	\$ 22,35			
	Frecuencia PFT					
	Examen General de Orina	€ 4 096	\$ 7,06			
	Frecuencia EGO					
	Pueba de Embarazo	€ 4 842	\$ 8,35			
	Frecuencia Prueba embarazo					
	PPD	€ 14 346	\$ 24,73			
	Frecuencia PPD					
	Determinación del virus JC	€ 300 000	\$ 517,24			
	Frecuencia determinación virus JC					
	Cuantificación del virus JC	€ 300 000	\$ 517,24			
	Frecuencia cuantificación virus JC					
	Serología anticuerpos por varicela	€ 25 000	\$ 43,10			
	Frecuencia serología por varicela					
	Tamizaje por VIH	€ 3 941	\$ 6,79			
	Frecuencia tamizaje por VIH					
	Tamizaje infección por hepatitis viral	€ 7 882	\$ 13,59			
	Frecuencia tamizaje infección hepatitis					
	Tamizaje infección por VPH	€ 100 000	\$ 172,41			
	Frecuencia tamizaje infección por VPH					
	Costo observacion administrar natalizumab	€ 99 461	\$ 171			
Exámenes de Gabinete						
	Resonancia magnética nuclear	€ 115 192	\$ 198,61			
	Frecuencia RMN					
	Electrocardiograma	€ 41 505	\$ 71,56			
	Frecuencia ECG					
	Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	€ 14 514	\$ 25,02			
	Frecuencia OCT					
Costes manejo de reacciones adversas a medicamentos segunda línea						
	Consulta General de Urgencias	€ 18 693	\$ 32,23			
	Frecuencia consulta urgencias					
	Ingreso en observacion (urgencias)	€ 193 130	\$ 332,98			
	Hospitalización	€ 350 000	\$ 603,45			
	Frecuencia hospitalización					
	Biopsia de diagnóstico	€ 225 064	\$ 388,04			
	Frecuencia biopsia de diagnóstico					
	Radiografía de tórax	€ 10 297	\$ 17,75			
	Frecuencia Rx tórax					
	Urocultivo	€ 19 561	\$ 33,73			
	Frecuencia urocultivo					
	Gammaglobulina		\$ -			
	Frecuencia gammaglobulina					
	Campimetría visual	€ 10 669	\$ 18,39			
	Frecuencia campimetría					
	Ingreso en UCI	€ 837 674	\$ 1 444,27			
	Frecuencia ingreso en UCI					

GRÁFICOS 1,2,3



ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Análisis de sensibilidad determinístico univariante.				
Criterio	Natalizumab		Fingolimod	Alemtuzumab
Aumento 20% del precio	\$475 093,46/AVAC		\$291 822,17/AVAC	\$239 444,27/AVAC
Disminución 20% del precio	\$335 186,55/AVAC		\$203 336,95/AVAC	171 846,73/AVAC

ANEXO 10: Criterios de evaluación de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas- Lista de chequeo corta propuesta por Drummond y cols

Lista de chequeo de Drummond	Si / No / No se menciona
1. ¿Se planteó una pregunta bien definida y de manera contestable?	
2. ¿Se dió una descripción amplia y completa de las alternativas a comparar?	
3. ¿Ha sido establecida la efectividad del programa o del servicio (o del medicamento)?	
4. ¿Fueron identificados para cada alternativa todos los costos relevantes y los desenlaces en salud más importantes	
5. ¿Fueron los costos y los desenlaces en salud medidos de manera valida en las unidades apropiadas? (e.g. horas de tiempo de enfermería, número de visitas médicas, años de vida ganados)	
6. ¿Fueron los costos y las consecuencias valoradas de manera creíble, identificados los desenlaces más importantes en salud para cada una de las alternativas a comparar?	
7. Fueron los recursos utilizados y los desenlaces en salud ajustados por la diferencia de tiempo en que se produjeron (tasa de descuento)?	
8. ¿Se realizó un análisis incremental de los costos y de los desenlaces en salud de las alternativas comparadas?	
9. Se tubo en cuneta la incertidumbre en la estimación de los costos y los desenlaces en salud	
10. La presentación y la discusión de los resultados del estudio incluye todos los aspectos que preocupan a los usuarios?	

Más detalle de cada uno de los aspectos a evaluar en los diferentes puntos de evaluación se encuentran en: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/drummond_list.html