



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

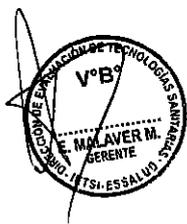


EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – VERSIÓN CORTA N.º 001-DETS-IETSI-2023

EFICACIA Y SEGURIDAD DE NATALIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE DE EVOLUCIÓN RÁPIDA



Documento elaborado según Manual de Evaluación de Tecnologías Sanitarias -
Versión Corta, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 112-2022/MINSA.



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2023

Evaluadores

Katia Caro Ferreyra ¹

Revisores:

Paola Andrea Rivera Ramirez¹

Rubén Arturo Aguirre Ipenza²

Estela Yajaira Malaver Meza²

¹ Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

² Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud-EsSalud, Perú

Cita recomendada:

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud-EsSalud (Perú). Eficacia y seguridad de natalizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente de evolución rápida. Elaborado por Katia Caro Ferreyra, Paola Andrea Rivera Ramírez, Rubén Arturo Aguirre Ipenza, Estela Yajaira Malaver Meza. Lima: IETSI, junio de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - versión corta N° 001-DETS-IETSI-2023

TABLA DE CONTENIDO



MENSAJES CLAVE.....	4
RESUMEN EJECUTIVO.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	14
II. OBJETIVO.....	18
III. METODOLOGÍA.....	18
IV. RESULTADOS.....	21
V. DISCUSIÓN.....	31
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES.....	38
VIII. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.....	38
IX. FINANCIAMIENTO.....	39
X. REFERENCIAS.....	39
XI. ANEXOS.....	43



MENSAJES CLAVE

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal. La forma Recurrente Remitente de EM (EMRR) evoluciona alternando brotes con periodos de inactividad, durante los cuales las manifestaciones clínicas pueden retrogradar en forma parcial o completa.
- Si bien no hay un consenso internacional sobre la definición de EMRR agresiva o de evolución rápida (EMRRSRE), para el presente estudio, se considerarán en este subgrupo, aquellos pacientes que presentan dos o más recaídas incapacitantes por año, o una o más lesiones que realizadas con gadolinio (Gd) en imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral muestran incremento significativo de la carga lesional en T2, en comparación con una IRM anterior reciente.
- Aunque no existe una cura para la EMRR, han sido desarrolladas terapias para prevenir las recaídas y retrasar la aparición de secuelas, denominadas terapias modificadoras de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés), entre ellas natalizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea las integrinas $\alpha 4$ reduciendo el traspaso de linfocitos T hacia el Sistema Nervioso Central (SNC), y atenuando con ello, la inflamación.
- El objetivo de la presente Evaluación de Tecnología Sanitaria Corta (ETS-C) es describir la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de natalizumab en el tratamiento de pacientes adultos con EMRRSRE y falla terapéutica a IFN- β , en comparación con interferón beta 1b, mejor terapia de soporte o placebo.
- La selección de evidencia, con el objeto de contestar la pregunta PICO, incluyó el ECA AFFIRM y un estudio post-hoc derivado de él, que compara el tratamiento con natalizumab versus placebo para el subgrupo EMRRSRE. Además, fueron seleccionadas cuatro GPC y tres ETS con recomendaciones para pacientes EMRRSRE, así como dos GPC que incluyen poblaciones más amplias (EMRR). Adicionalmente, para comparar el



cambio de terapia de IFN- β a natalizumab por falla terapéutica, se seleccionaron dos estudios observacionales.



- El ensayo AFFIRM, doble ciego, controlado por placebo, evaluó pacientes EMRR, y tuvo dos desenlaces primarios: el primer año la ARR y el segundo año la progresión sostenida de la discapacidad medido con el EDSS. El estudio encontró a corto plazo (2 años), diferencias significativas ($p < 0.001$) a favor de natalizumab en comparación con placebo, para: progresión sostenida de la discapacidad (reducción 42%), AAR (reducción 68 %), lesiones en T2 (reducción 83 %) y lesiones realizadas con Gd (reducción 92 %). Los eventos adversos (EA) que presentaron diferencias significativas entre ambos grupos fueron: fatiga ($p = 0.048$) y reacciones alérgicas ($p = 0.012$). Las recaídas, fueron el único EA serio que presentó diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0.001$). El 6 % de pacientes con natalizumab y el 4 % con placebo, descontinuaron el tratamiento debido a EA.



- El análisis post hoc con datos de AFFIRM, en pacientes EMRRSRE registró reducciones estadísticamente significativas a corto plazo (2 años) a favor de natalizumab en comparación con placebo para: la ARR (reducción 81 %), la progresión sostenida de la discapacidad ($p = 0.008$), la carga lesional en T2 (reducción 78 %) y el número de lesiones realizadas con Gd (reducción 84 %).



- Las GPC seleccionadas, recomiendan en su mayoría el uso de natalizumab como primera opción de tratamiento para casos de EMRRSRE, sea que estos pacientes hayan recibido tratamiento previo o no con algún DMT. Del mismo modo, todas las ETS seleccionadas, establecen que debido a que los pacientes EMRRSRE tienen un riesgo significativo de empeoramiento de su discapacidad, requerirían usar un tratamiento temprano con una DMT de alta eficacia como natalizumab.
- Ninguna de las guías recomienda o menciona el uso de INF- β en pacientes con EMRRSRE. La FDA, la EMA y la DIGEMID, así como la mayoría de ETS y GPC consultadas, refieren usar natalizumab en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento previo con inmunomodulares.



- A largo plazo, el estudio observacional desarrollado con datos del Programa TOP sugiere que la efectividad con natalizumab se mantiene luego de tratar durante 10 años a pacientes EMRR. En cuanto al desenlace de seguridad, se reportó una tasa de incidencia de LMP de 1.08 para los pacientes EMRR medicados con natalizumab por un corto plazo (≤ 3 años), tasa que se incrementó a 3.52, en los pacientes medicados a largo plazo (>3 años).
- No se encontraron estudios de costo efectividad nacionales que comparen directamente natalizumab con IFN- β -1b o placebo.
- Existe una necesidad insatisfecha de terapias efectivas para la población objetivo de la presente ETS-C, la cual acumula una discapacidad significativa sin un tratamiento efectivo, por lo que a pesar de la evidencia limitada e indirecta existente para el subgrupo EMRRSRE, se debe tener en cuenta el potencial beneficio clínico de natalizumab. Además, no se deben descuidar los aspectos de seguridad durante el manejo de esta población.



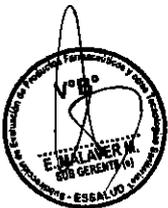
RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN



Este informe de evaluación de tecnología sanitaria – versión corta (ETS-C) se realiza a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente”.

a. Cuadro clínico



La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por inflamación crónica, desmielinización, gliosis (placas o cicatrización) y pérdida neuronal. En Perú, un estudio del 2009 estimó en Lima, una prevalencia de 7.69 pacientes por cada 100 000 habitantes. La forma clínica más frecuente de EM es la Recurrente Remitente (EMRR), que se caracteriza porque evoluciona alternando brotes con periodos de inactividad durante los cuales, las manifestaciones clínicas pueden retrogradar en forma parcial o completa.

La EMRR constituye una enfermedad neurológica con curso clínico y pronóstico muy variables, y si bien no hay consenso internacional sobre la definición de EMRR agresiva o de evolución rápida (EMRRSRE), en el presente análisis, se considerarán dentro de este subgrupo a aquellos pacientes que presentan dos o más recaídas incapacitantes por año, o presentan en la imagen de resonancia magnética (IRM) craneal, una o más lesiones hiperintensas captadoras de gadolinio (Gd) en T1 o bien muestran incremento significativo de la carga lesional en T2, en comparación con una IRM anterior reciente.



La EM se diagnostica mediante un conjunto de criterios clínicos e imágenes, conocidos como criterios de Mc Donalds¹. El instrumento de medición de deterioro neurológico y discapacidad (progresión de la enfermedad) más utilizado para evaluar la progresión de la discapacidad en EM² es la Escala del Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS, por sus siglas en inglés). No existe una cura para la EMRR, siendo esta enfermedad tratada habitualmente mediante la administración de terapias modificadoras de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés), que incluyen fármacos, como natalizumab.

¹ Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM por la manifestación clínica pero no se cumplen los criterios de McDonald 2017, el diagnóstico es de posible EM. Si se produce otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no será de EM.

² La escala EDSS va de 0 a 10, incrementándose en 0.5, donde 0 es un examen neurológico normal y 10 es la muerte. Se considera una diferencia clínicamente relevante de 1 punto, cuando la puntuación basal de la EDSS se encuentra entre 0 y 5.5, y una diferencia clínicamente relevante de 0.5, cuando la puntuación basal se encuentra entre 5.5 y 8.5

b. Tecnología sanitaria

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea las integrinas $\alpha 4$, inhibiendo el reclutamiento y la migración de células inmunes (linfocitos T) hacia el SNC, atenuando la inflamación y la formación o la extensión de lesiones.

Natalizumab se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de EMRR, administrándose por infusión/perfusión intravenosa cada 4 semanas (28 días).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) aprobó natalizumab con registro sanitario vigente BE00775, bajo el nombre comercial de Tysabri 300 mg/15 ml, indicándolo en monoterapia para adultos con EMRR muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos una DMT, o bien para pacientes con EMRR grave de evolución rápida³. La ficha técnica del este medicamento, ha presentado actualizaciones del inserto en los apartados de indicaciones, advertencias y precauciones, contraindicaciones y reacciones adversas, según lo señalado en el OFICIO N°6148-2012-DIGEMID-DAS- ERPF/MINSA y en la R.D. N°062-2018-DIGEMID/DPF/MINSA.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de natalizumab en pacientes adultos con EMRRSRE y falla terapéutica a IFN- β .

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS, utilizando las estrategias descritas en el Anexo A. Complementó la búsqueda sistemática, la exploración de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Además, se buscaron evaluaciones económicas locales o de la región. La calidad de la evidencia identificada se valoró usando las herramientas AGREE II para GPC y Cochrane Risk of Bias (RoB) para ECA.

³ EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la IRM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una IRM anterior reciente.

Los procesos de la búsqueda, selección y extracción de datos fueron realizados por el equipo técnico metodológico de la Dirección de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, a fin de responder la pregunta PICO que motivó esta revisión.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La selección de evidencia, con el objeto de contestar la pregunta PICO, incluyó el ECA AFFIRM y un estudio post-hoc derivado de él, que compara el tratamiento con natalizumab vs placebo para el subgrupo EMRRSRE. Además, fueron seleccionadas cuatro GPC (guía ANN, guía SPN, guía MINSA y guía de España) y tres ETS con recomendaciones para pacientes EMRRSRE, así como dos GPC (guía de Chile y guía ECTRIM/EAN) que incluyen poblaciones más amplias. Adicionalmente, debido a que no existen ECA que comparen el cambio de terapia de IFN- β a natalizumab por falla terapéutica; o que analicen la efectividad y seguridad de natalizumab a largo plazo, se seleccionaron dos estudios observacionales.



- Ensayos Clínicos Aleatorizados

No se identificaron ECA que comparen natalizumab con IFN- β -1b. En cuanto a los ECA controlados por placebo, se consideró el ensayo AFFIRM. El ECA AFFIRM es un ensayo doble ciego, controlado por placebo, de fase 3, que evalúa pacientes EMRR. El ensayo aleatorizó 627 sujetos para recibir natalizumab y 315 para recibir placebo. Tuvo dos desenlaces primarios, el primer año la ARR y el segundo año la progresión sostenida de la discapacidad. Los desenlaces secundarios del segundo año fueron: la tasa de recaídas, y el promedio de lesiones hiperintensas en T2 y las lesiones realizadas con Gd. El estudio encontró a corto plazo (2 años), diferencias significativas ($p < 0.001$) a favor de natalizumab en comparación con placebo, para: i) progresión sostenida de la discapacidad (reducción 42 %, HR = 0.58, IC95 % 0.43–0.77), AAR (reducción 68 %, 0.23 vs. 0.73), lesiones en T2 (reducción 83 %, 1.9 vs. 11.0) y lesiones realizadas con Gd (reducción 92 %, 0.1 vs. 1.2). Los eventos adversos que presentaron diferencias significativas entre ambos grupos fueron: fatiga ($p = 0.048$) y reacciones alérgicas ($p = 0.012$). El EA más común fue el dolor de cabeza, no registrándose diferencias entre los grupos comparados. Las recaídas, fueron el único EA serio que presentó diferencias significativas entre ambos grupos (6 %_[NTZ] y 13 %_[PLA], $p < 0.001$). El 6 % de los pacientes que recibieron natalizumab y el 4 % de los que recibieron placebo descontinuaron el tratamiento debido a EA. Además, el 6% de pacientes se convirtieron en persistentemente positivos para anticuerpos contra natalizumab.



El análisis post hoc con datos de AFFIRM, para determinar la eficacia de natalizumab en pacientes EMRRSRE incluyó 148 pacientes en el grupo tratado con natalizumab y 61 en el grupo placebo, registrando reducciones estadísticamente significativas a corto plazo (2 años) a favor de natalizumab en comparación con placebo para: i) la ARR (reducción relativa de 81 %, 0.282 vs. 1.455; $p < 0.001$), ii) la progresión sostenida de la discapacidad (HR = 0.36, IC95 % 0.17–0.76; $p = 0.008$), iii) la carga lesional en T2 (reducción relativa de 78 %, 4.2 vs. 19.1; $p < 0.001$), iv) el número de lesiones realizadas con Gd (reducción relativa de 84 %, 0.5 vs. 3.2; $p < 0.001$) y v) la mediana del cambio porcentual en el volumen de la lesión hiperintensa T2 (-16.6 % vs. 10.8 %; $p < 0.001$). La principal limitación de este estudio post hoc es que los pacientes del subgrupo evaluado, en general no presentaron falla terapéutica, por lo que se trata de evidencia indirecta. Además, al tratarse de un análisis de subgrupo no preespecificado en el protocolo del estudio, se incrementa el riesgo de conclusiones erróneas, producto de múltiples comparaciones o sesgos de reporte de resultados. Observamos también imprecisión en los resultados debido al amplio IC95 %, lo que podría deberse a un tamaño de muestra insuficiente. Finalmente, estos datos deben considerarse como exploratorios dado que el estudio no fue diseñado para evaluar los efectos de natalizumab en el subgrupo EMRRSRE.

- **Guías de Práctica Clínica**

Cuatro GPC seleccionadas realizaron recomendaciones de tratamiento para EMRRSRE (se utilizan definiciones afines). Al respecto, todas recomendaron su uso en este subgrupo. De las 4 GPC, tres no especifican la línea de tratamiento, mientras que la guía de España recomienda natalizumab en pacientes que no hayan recibido un DMT previo. Las recomendaciones de uso de las guías de España, SPN-Perú y MINSA-Perú son fuertes, en tanto es de nivel B en la guía ANN. Todas las recomendaciones de natalizumab en pacientes con EMRRSRE se basaron en el ECA AFFIRM. Cabe señalar que ninguna GPC indica el uso de INF- β para poblaciones con EMRRSRE. Por otro lado, cinco GPC evaluaron el uso de natalizumab para una población más amplia (con EMRR), en un contexto de segunda línea o respuesta subóptima a inmunomoduladores (e.g. IFN- β). Al respecto, todas recomendaron natalizumab en un contexto de segunda línea. Esta es una recomendación fuerte para la guía de España, la guía ECTRIM/EAN y las dos guías de Perú, y débil para la guía de Chile.

- **Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Se identificaron 3 ETS (NICE, SCM, CADHT) que evaluaron el uso de natalizumab en pacientes con EMRRSRE. Así, todas las ETS emitieron recomendaciones favorables para natalizumab. Las recomendaciones de las ETS se basaron principalmente en los resultados





de AFFIRM, así como en el análisis post hoc de AFFIRM y evidencia indirecta; y si bien los grupos revisores de la evidencia reconocen limitaciones o incertidumbres sobre el beneficio de natalizumab en los pacientes con tratamiento previo, así como los riesgos asociados a la terapia (e.g. LMP), también reconocen la necesidad de opciones terapéuticas para las personas con EMRRSRE, grupo que acumula una discapacidad significativa, debido a los limitados tratamientos con que cuenta.



- Estudios observacionales

Para evaluar el cambio de medicación de INF- β a natalizumab por falla terapéutica, se revisó el estudio de Prosperini *et al.* (2012). Este estudio indica una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de recaídas ($p < 0.0001$), progresión de la enfermedad ($p = 0.0045$) y actividad IRM ($p = 0.0003$) en el grupo EMRR que cambió a natalizumab frente al grupo que mantuvo una terapia inmoduladora (IFN- β -1a, IFN- β -1b o GA). Además, en el subgrupo EMRRSRE, se observó una reducción estadísticamente significativa en la actividad de la enfermedad a favor del grupo que cambió a natalizumab ($p < 0.0001$).

En relación a la efectividad de natalizumab a largo plazo (10 años), el estudio observacional de Butzkueven *et al.* (2020) indica para pacientes EMRR una reducción significativa de ARR luego de 10 años de tratamiento con natalizumab. En cuanto a la seguridad, los pacientes EMRR que fueron medicados con natalizumab a corto plazo (≤ 3 años) tuvieron una tasa de incidencia de LMP de 1.08 (IC95 % 0.67-1.73), mientras los que fueron medicados a largo plazo (>3 años) tuvieron una tasa de incidencia de LMP de 3.52 (IC95 % 2.54-4.88). Es importante resaltar que la evidencia de estudios observacionales no permite establecer una relación causal debido a que la falta de aleatorización aumenta el riesgo de desbalances en factores pronóstico entre los grupos de comparación, lo que podría finalmente sesgar los resultados del estudio.



- Evaluaciones Económicas

No se encontraron estudios de costo efectividad nacionales que comparen directamente natalizumab con IFN- β -1b o placebo.

CONCLUSIONES

La evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad de natalizumab en el tratamiento de pacientes con EMRRSRE, procede principalmente del ECA AFFIRM, que utilizó placebo como comparador. AFFIRM no responde directamente a la pregunta PICO por haber sido diseñado para una población más amplia de pacientes (EMRR); donde el subgrupo EMRRSRE evaluado en los

análisis post-hoc, no habría presentado tratamiento previo alguno (criterio treatment-naïve), razones para considerar esta evidencia como indirecta.

Los desenlaces primarios y secundarios evaluados a corto plazo, en relación a la eficacia de natalizumab en comparación con placebo, muestran para los pacientes EMRR la reducción del riesgo de progresión sostenida de la discapacidad (en 42 %) y ARR (en 68 %), así como una disminución en el número de lesiones nuevas o agrandadas registradas en las IRM. En cuanto a los desenlaces de seguridad observados en AFFIRM, en el caso de los EA serios, las recaídas se constituyeron en el único evento que presentó diferencias significativas ($p < 0.001$) entre ambos grupos. Las reacciones de hipersensibilidad (4 %) fueron la causa más frecuente para discontinuar el tratamiento con natalizumab.

El análisis post-hoc del subgrupo EMRRSRE mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) a favor de natalizumab, para los desenlaces ARR, progresión sostenida de la discapacidad, carga lesional en T2 y lesiones realizadas con Gd. Por constituir evidencia indirecta y por proceder de un análisis exploratorio no pre especificado en el protocolo del ensayo, estos resultados deben tratarse con cautela; sin embargo, esta evidencia brinda información que promueve el uso de natalizumab como alternativa de DMT para esta subpoblación.

A largo plazo, el estudio observacional desarrollado con datos del Programa TOP sugiere que la efectividad con natalizumab se mantiene luego de tratar durante 10 años a pacientes EMRR. En cuanto al desenlace de seguridad, se reportó una tasa de incidencia de LMP de 1.08 para los pacientes EMRR medicados con natalizumab por un corto plazo (≤ 3 años), tasa que se incrementó a 3.52, en los pacientes medicados a largo plazo (>3 años). Las principales limitaciones de este estudio comprenden su diseño observacional y el uso de una población objetivo más grande (i.e. ERMM).

En cuanto a las GPC seleccionadas, las mismas recomiendan el uso de natalizumab como primera opción de tratamiento para casos de EMRRSRE, sea que estos pacientes hayan recibido tratamiento previo o no (es decir que estén recibiendo algún DMT). Del mismo modo, las recomendaciones de todas las ETS seleccionadas establecen que debido a que los pacientes EMRRSRE tienen un riesgo significativo de empeoramiento de su discapacidad, requerirían usar un tratamiento temprano con una DMT de alta eficacia como natalizumab. Por otro lado, ninguna de las guías recomienda o menciona el uso de INF- β en pacientes con EMRRSRE. Tanto la FDA, la EMA y la DIGEMID, así como la mayoría de ETS y GPC consultadas, refieren el uso de natalizumab para pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un INF- β o con GA.



Actualmente existe una necesidad insatisfecha de terapias efectivas para la población objetivo de la presente ETS-C, la cual acumula una discapacidad significativa sin un tratamiento efectivo, por lo que a pesar de la evidencia limitada e indirecta existente para el subgrupo EMRRSRE, se debe tener en cuenta el potencial beneficio clínico de natalizumab. Además, no se deben descuidar los aspectos de seguridad durante el manejo de esta población.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Natalizumab, Evaluación de Tecnologías de Salud, Perú.



I. INTRODUCCIÓN

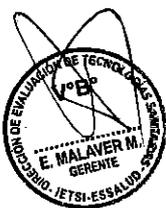
El IETSI, en el marco de las funciones establecidas en la Resolución Ministerial N°190-2020/MINSA que resuelve la conformación de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA), de la cual el IETSI forma parte, expone la evaluación de tecnología sanitaria versión corta (ETS-C) de la eficacia y seguridad de natalizumab en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente de evolución rápida. Esta evaluación, se realizó a solicitud de la “Comisión Consultiva Institucional del Seguro Social de Salud (ESSALUD) encargada de evaluar el diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Raras y Huérfanas (ERH) de alto costo propuesto por la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) pública a cargo del paciente con diagnóstico Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (Nota N° 2629-GRPA-ESSALUD-2021).

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis (placas o cicatrización) y pérdida neuronal [1]. La EM es una de las enfermedades discapacitantes no traumáticas más comunes que afecta a adultos jóvenes, y si bien no es una enfermedad letal, el impacto social que genera la discapacidad causada por la EM es considerable [2] y afecta, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en promedio a 30 de cada 100 000 habitantes. En el Perú, un estudio del 2009, desarrollado en cuatro establecimientos de salud en Lima, estimó una prevalencia de 7.69 pacientes por cada 100 000 habitantes [3], mientras otro estudio, realizado en 2016, estimó una prevalencia de 9.12 casos por cada 100 000 habitantes [4].

El curso clínico de la EM es extremadamente variable, y va desde un cuadro leve hasta una enfermedad discapacitante de evolución rápida. El inicio de la EM puede ser abrupto o insidioso con síntomas muy variados que dependen de la ubicación y gravedad de las lesiones dentro del SNC [1]. Los síntomas iniciales suelen ser alteraciones sensoriales, debilidad, pérdida visual, marcha anormal, destreza disminuida, diplopía, ataxia, vértigo o alteraciones del esfínter [2]. Los síntomas motores, son la segunda manifestación inicial más común de la EM, e incluyen: debilidad de las extremidades, pérdida de destreza y alteración de la marcha. La tercera manifestación más común de la EM es la neuritis óptica, que se caracteriza por la pérdida de la visión que afecta generalmente a un ojo [2].

La EM se diagnostica cuando existe evidencia de que dos o más regiones diferentes de la sustancia blanca central (diseminación en el espacio) se han visto afectadas en diferentes momentos (diseminación en el tiempo) [5,6]. El diagnóstico se realiza mediante un conjunto de criterios





clínicos e imágenes, conocidos como criterios de McDonald⁴. El instrumento de medición de deterioro neurológico y discapacidad (progresión de la enfermedad) más utilizado en la EM es la Escala del Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS, por sus siglas en inglés) [2]. Este instrumento de escala ordinal⁵, cuantifica los componentes del examen neurológico como puntajes de escala funcional y también el grado de discapacidad ambulatoria, así como las limitaciones en el autocuidado [2]. La progresión de la enfermedad en ensayos clínicos se define como un aumento, a las 12 o 24 semanas, de 1 punto en la EDSS, o un aumento de 0.5 puntos desde una puntuación de 6 [7]. Siendo 1 punto la diferencia clínicamente relevante, cuando la puntuación basal en la EDSS es de 0 a 5.5; o 0.5 puntos cuando la puntuación basal está entre 5.5 y 8.5 [8].

La EM puede clasificarse, según el fenotipo central, en enfermedad remitente recurrente (EMRR), caracterizada por la aparición recurrente de lesiones inflamatorias en el cerebro y en la médula espinal, que causan placas de desmielinización, y finalmente, pérdida potencial axonal [8]. Esta enfermedad evoluciona alternando brotes con periodos de inactividad, durante los cuales las manifestaciones clínicas pueden retrogradar en forma parcial o completa. Se estima que entre el 85 % al 90 % de los pacientes con EM tienen un curso remitente recurrente [9]. Los pacientes con EMRR agresiva o de evolución rápida (EMRRSRE), comprenden un subgrupo cuya definición, si bien no ha sido consensuada internacionalmente, en términos de la presente evaluación comprenden los pacientes que presentan dos o más recaídas⁶ incapacitantes por año, o una o más lesiones realizadas con gadolinio (Gd) en la imagen de resonancia magnética (IRM) craneal o bien muestran incremento significativo de la carga lesional (i.e. lesiones hiperintensas nuevas o en crecimiento) en T2, en comparación con una IRM anterior reciente [10].

A la fecha no se tiene disponible un tratamiento curativo para la EM, sin embargo, la estrategia terapéutica se enfoca en reducir el riesgo de recaídas, y potencialmente, la progresión de la enfermedad. Existen dos tipos de tratamiento para la EM, el sintomático y la terapia modificadora de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés). Las DMTs más comúnmente utilizadas como tratamiento de primera línea son: IFN- β -1a o 1b, el acetato de glatirámico (GA), teriflunomida y dimetil fumarato; mientras que las DMTs utilizadas principalmente en segunda línea comprenden fármacos como: fingolimod, alemtuzumab, cladribine, ocrelizumab y natalizumab [11]. El

⁴ Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM por la manifestación clínica pero no se cumplen los criterios de McDonald 2017, el diagnóstico es de posible EM. Si se produce otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no será de EM.

⁵ EDSS: presenta un puntaje de 0 a 10, incrementándose cada 0.5. Donde 0 es un examen neurológico normal y 10 es la muerte por EM.

⁶ Una recaída, se refiere a un episodio clínico monofásico con síntomas reportados por el paciente y hallazgos objetivos típicos de EM reflejando un evento desmielinizante focal o multifocal en el SNC, que se desarrolla de forma aguda o subaguda con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación y en ausencia de fiebre o infección.

Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con IFN- β -1b como terapia de primera línea para el manejo de la EMRR, y como alternativa, por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud y aprobado en el año 2017 por el IETSI, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, el uso de IFN- β -1a para pacientes que presentaron eventos adversos con IFN- β -1b. Mientras, como tratamiento de segunda línea, cuenta con fingolimod, para pacientes con falla al tratamiento con IFN- β -1b. Este medicamento fue aprobado en el año 2021 por el IETSI, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-DETS-IETSI-2021.



En la presente ETS-C se evaluará la eficacia y seguridad de natalizumab en el uso de pacientes adultos con EMRRSRE.



b. Tecnología sanitaria

Un suceso central en la patogenia de la EM es la activación de linfocitos T autorreactivos que, tras proliferar y atravesar la barrera hematoencefálica, desencadenan una cascada de eventos inflamatorios en el SNC que causan finalmente desmielinización y daño axonal [12]. La migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica, requiere la interacción entre moléculas de adhesión (selectinas e integrinas) y sus receptores endoteliales [13].

Natalizumab, fabricado por la farmacéutica Biogen Idec Inc. (Biogen), es un anticuerpo monoclonal con una estructura IgG4, inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión, que se fija específicamente a las integrinas α 4 β 1 y α 4 β 7 de linfocitos T activados, impidiendo su adhesión al endotelio; así como la migración y el reclutamiento celular hacia el parénquima, evitando la subsiguiente inflamación del SNC [14,15]. Se ha postulado, además, que natalizumab actúa inhibiendo la interacción entre la integrina α 4 β 1, con otras proteínas como la fibronectina y la osteopontina [15, 16, 17], pudiendo ejercer efectos inmunomoduladores.

Desde el 2006⁷, natalizumab se encuentra autorizado para su comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) estadounidense y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). En el Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), ha aprobado la comercialización del producto farmacéutico natalizumab 300 mg, con registro sanitario BE00775, para el tratamiento de pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y

⁷ Fue aprobado por la FDA en 2004 para el tratamiento de la EMRR por los resultados preliminares de dos ensayos clínicos en fase III (AFFIRM y SENTINEL) que avalaron su eficacia en reducir la tasa de brotes (68%), el riesgo de progresión de la discapacidad (42%) y la actividad en la resonancia. Tras comercializarse, el tratamiento se suspendió en 2005 por la aparición de tres casos de Leucoencefalía multifocal progresiva (LMP). En 2006, natalizumab se aprobó como fármaco de alta eficacia para pacientes con EMRR.



adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad, o bien para pacientes con EMRR grave de rápida evolución⁸. La ficha técnica del medicamento, ha presentado actualizaciones del inserto en los apartados de: indicaciones, advertencias y precauciones, contraindicaciones y reacciones adversas, según lo señalado técnicamente en el OFICIO N°6148-2012-DIGEMID-DAS-ERPF/MINSA y la R.D. N°062-2018-DIGEMID/DPF/MINSA.



Natalizumab se usa por vía endovenosa en dosis de 300 mg/15 ml cada 28 días (4 semanas). Esta terapia, se ha asociado con un mayor riesgo para desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista grave del cerebro. Por lo que, los pacientes que reciben terapia con natalizumab, deben ser monitoreados regularmente, tanto durante la perfusión, hasta una hora después de finalizada. Se debe, además, reconsiderar la continuación del tratamiento con natalizumab luego de 2 años de tratamiento, así como en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico, después de los 6 meses. La continuación del tratamiento debe considerarse luego de evaluar sus posibles efectos beneficiosos y riesgos.

El principio activo de natalizumab no es parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) o de sus listas complementarias, ni está incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹. En el año 2019, el Comité de Expertos de la OMS encargado de la elaboración de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, reconoció como necesidad de salud pública la disponibilidad de tratamientos efectivos y accesibles para la EM, pero no recomendó la inclusión de natalizumab en la lista de medicamentos esenciales, señalando que es necesario revisar otras DMTs. Posteriormente, en la actualización de la lista publicada en el 2021 tampoco figuró natalizumab, señalando el Comité de Expertos, que la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple presentará una solicitud de revisión que permita establecer cuáles son los beneficios de las DMTs, a fin de que sean evaluadas en la actualización de la Lista Modelo del año 2023 [18].



Según información provista por Farmalisto del Perú, el precio unitario de un vial de natalizumab 300 mg/15 mL es de 12 206.4 soles, por lo tanto, la dosis inicial y cada dosis posterior de tratamiento con natalizumab, sin considerar costos de personal, insumos, ni fármacos para la medicación, presenta un costo anual de 158 683.2 soles (siendo el costo estimado de tratamiento por dos años de: 317 366.4 soles).

⁸ EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia magnética craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una resonancia magnética anterior reciente.

⁹ <https://list.essentialmeds.org/>

II. OBJETIVO

Evaluar la mejor evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de natalizumab, comparado con IFN- β -1b o la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con EMRRSRE.



III. METODOLOGÍA

a. Formulación de la pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad de natalizumab en pacientes adultos con EMRR de evolución rápida y falla terapéutica a IFN- β -1b, en comparación con IFN- β -1b, mejor terapia de soporte o placebo?



Tabla 1. Pregunta PICO

P	Pacientes mayores de 18 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) de evolución rápida ^(a) y falla terapéutica a interferón beta 1b.
I	Natalizumab 1 vial x 300 mg para reconstituir ^(b) .
C	Interferón beta 1b 0.25 mg ^(c) Mejor terapia de soporte o placebo
O	Tasa anualizada de recaídas ^(d) Progresión sostenida de la discapacidad ^(e) Lesiones realizadas con gadolinio ^(f) Lesiones hiperintensas en T2 ^(f) Eventos adversos ^(g)

a) Evolución rápida: se define como 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con Gd en la IRM craneal en T1 o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una IRM anterior reciente.

(b) Aplicación: aplicar un vial cada 28 días en infusión IV. Infundir en 1 hora.

(c) Se presenta falla de tratamiento en primera línea con IFN- β -1b, dosis de 0.25 mg (250 mcg o 250 μ g). La aplicación de interferón: jeringa pre llenada. Vía de administración subcutánea.

(d) Tasa anualizada de recaídas: desenlace de eficacia.

(e) Progresión sostenida de la discapacidad neurológica: desenlace de eficacia, medida como EDSS (Escala de Incapacidad Ampliada de Kurtzke o Enhanced Disability Status Score).

(f) Lesiones realizadas con gadolinio o lesiones hiperintensas en T2: desenlaces de eficacia. Las lesiones de la esclerosis múltiple aparecen como puntos brillantes en las imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2. Mayor cantidad de lesiones hiperintensas en T2 identificadas por las IRM ponderadas en T2 pueden significar niveles más altos de discapacidad.

(g) Eventos adversos: desenlace de seguridad. Número de muertes asociadas al tratamiento, efectos adversos serios asociados al tratamiento, incidencia de LMP.



b. Estrategia de búsqueda



Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de natalizumab en pacientes adultos con EMRRSRE, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS (Literatura Latinoamérica de Información en Ciencias de la Salud). Además, se realizó una búsqueda en Google, y una búsqueda manual en las páginas web de instituciones, sociedades, asociaciones o grupos dedicados a la investigación, educación o toma de decisiones en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), Haute Autorité de Santé (HAS), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológico en Salud (CENETEC), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Sociedad Americana de Neurología (AAN), Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC), Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (NMSS) y Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF). Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados en artículos científicos a la fecha de búsqueda, en la página web (www.clinicaltrials.gov) y en la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) que contengan información acerca de la tecnología evaluada.



Para responder a la pregunta PICO planteada en el presente documento, se utilizaron términos relacionados a la patología y la intervención de interés. Se emplearon términos controlados y términos generales con operadores booleanos según las bases de datos elegidas para la búsqueda. La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) y estudios observacionales tipo cohorte, que abordan la pregunta PICO del presente dictamen mediante la inclusión de filtros previamente diseñados. El periodo de búsqueda se realizó hasta el 3 abril de 2023, sin restricción por idioma. Las estrategias de búsqueda con los términos utilizados, filtros y resultados obtenidos se presentan a detalle en el Anexo A.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

Los registros bibliográficos obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos, fueron importados a un programa de gestión de referencias bibliográficas donde se fusionaron y eliminaron duplicados siguiendo los pasos propuestos por Bramer *et al.* [19]. Seguidamente, se generó un archivo con extensión "RIS" el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la revisión y selección de los registros. La selección de evidencia se realizó en dos fases (Anexo B). En la primera, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios (Anexos B y C).

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una tecnología sanitaria, la selección de estudios priorizó ECA, GPC, ETS y las RS con o sin metaanálisis (MA), verificando las listas de referencias de los estudios incluidos con la finalidad de incorporar cualquier referencia adicional relevante. Para el caso de las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeron una búsqueda sistemática y una gradación de la evidencia según los estándares propuestos por el Instituto de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés). Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportaran datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita, o para complementar datos no incluidos sobre eficacia y seguridad. Los datos de cada documento seleccionado fueron extraídos por un solo evaluador y luego revisados por el equipo.

d. Evaluación de calidad

El riesgo de sesgo de los ECA incluidos fue evaluado utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane [20]. Esta herramienta incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo (Anexo D).

La calidad de las GPC incluidas fue analizada por un evaluador utilizando el instrumento AGREE II [21], el que está compuesto por 23 ítems clasificados en seis dominios: alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, aplicabilidad e independencia editorial (Anexo D).



IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

La selección de evidencia, con el objeto de contestar la pregunta PICO, incluyó el ECA AFFIRM y un estudio post-hoc derivado de él, que compara el tratamiento con natalizumab e INF- β para el subgrupo EMRRSRE. Además, fueron seleccionadas 4 GPC (guía ANN¹⁰, guía SPN¹¹, guía MINSAL¹² y guía de España¹³) y 3 ETS con recomendaciones para pacientes EMRRSRE, así como 2 GPC (guía de Chile¹⁴ y guía ECTRIM/EAN¹⁵) que incluyen poblaciones más amplias. Adicionalmente, debido a que no existen ECA que comparen el cambio de terapia de IFN- β a natalizumab por falla terapéutica; o que analicen la efectividad y seguridad de natalizumab a largo plazo, se seleccionaron 2 estudios observacionales. El flujograma de selección de estudios se presenta en el Anexo B.

Ensayos clínicos aleatorizados

Tras la búsqueda de la evidencia, no se identificaron ECA que comparen natalizumab con IFN- β -1b. En cuanto a los ECA controlados por placebo, se consideró para el presente análisis, solo los resultados provenientes del ensayo AFFIRM, debido a que el ensayo SENTINEL no evaluó al grupo de natalizumab en monoterapia. El ECA AFFIRM es un ensayo doble ciego, controlado por placebo, de fase 3, que evalúa pacientes EMRR de acuerdo a criterios de Mc Donald, adultos (18 – 50 años), que hubiesen presentado 1 o más recaídas el año previo, con una EDSS basal de 0 a 5 y con lesiones cerebrales consistentes con EM; los sujetos no deben haber recibido tratamientos de irradiación linfode total, cladribina, células T o cualquier otro anticuerpo monoclonal, o que hayan recibido ≥ 6 meses de INF- β , o en los últimos 50 días, glucocorticoides orales [22, 23]. El ensayo aleatorizó 627 sujetos para recibir 300 mg de natalizumab y 315 sujetos para recibir placebo; y tuvo dos desenlaces primarios, el primer año la ARR¹⁶ y el segundo año la progresión sostenida de la discapacidad medido con el EDSS¹⁷; siendo los desenlaces secundarios

¹⁰ Rae-Grant A, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guidelin Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90 (17): 777-88.

¹¹ Vizcarra D. et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos. *Rev Neuropsiquiatría*. 2019; 82(4):242-257.

¹² Perú. Ministerio de Salud. Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el segundo y tercer nivel de atención. Resolución Ministerial N°1004-2020/MINSAL (2020 Dic 4).

¹³ España. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [versión completa]. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Generalitat de Catalunya, 2012.

¹⁴ Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica. Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Santiago: Minsal, 2014.

¹⁵ Montalban X, et al. ECTRIM/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2018; 24(2): 96-120.

¹⁶ Annualized Relapse Rate (AAR por sus siglas en inglés) o Tasa anualizada de recaída: Calculada como el número total de recaídas, dividida por el número total de días de exposición, multiplicada por 365.

¹⁷ Definido como un aumento de 1,0 o más en la EDSS desde una puntuación inicial de 1,0 o más o un aumento de 1,5 o más desde una puntuación inicial de 0 que se mantuvo durante 12 semanas. Enhanced Disability Status Score (EDSS por sus siglas en inglés), que mide el empeoramiento de la discapacidad.

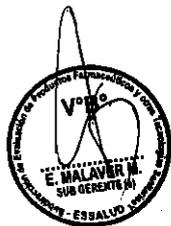


del segundo año: la tasa de recaídas, y el promedio de lesiones hiperintensas en T2 y las lesiones realizadas con Gd. El estudio encontró a corto plazo (2 años), diferencias significativas ($p < 0.001$) a favor de natalizumab en comparación con placebo, para los desenlaces: progresión sostenida de la discapacidad (reducción 42 %, $HR_{EDSS} = 0.58$, IC95 % 0.43–0.77), AAR (reducción 68 %, 0.23 vs. 0.73), promedio de lesiones en T2 (reducción 83 %, 1.9 vs. 11.0) y lesiones realizadas con Gd (reducción 92 %, 0.1 vs. 1.2). En cuanto a seguridad, los eventos adversos que presentaron diferencias significativas entre ambos grupos fueron: fatiga (27 %_[NTZ] vs. 21%_[PLA]; $p = 0.048$) y reacciones alérgicas (9 %_[NTZ] vs. 4 %_[PLA]; $p = 0.012$).



En términos de seguridad, se observó en el ensayo AFFIRM que, el EA más común fue el dolor de cabeza, no registrándose diferencias entre los grupos comparados. En relación a los EA serios, estos se presentaron en el 19 % de los pacientes que recibieron natalizumab y en el 24 % de los pacientes que recibieron placebo ($p = 0.06$). Las recaídas, fueron el único EA serio que presentó diferencias significativas entre ambos grupos (6 %_[NTZ] y 13 %_[PLA], $p < 0.001$). Otros EA serios como coleliatiasis, necesidad de terapia de rehabilitación, depresión, desmayo, convulsión y dolor de cabeza, se presentaron por igual en ambos grupos. Mientras que solo se manifestaron en el grupo de natalizumab los siguientes EA serios: infecciones urinarias, reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad, cáncer de seno, reacción anafilactoide, gastritis, displasia cervical y quemadura térmica. En el grupo de natalizumab las infecciones serias comprendieron 4 casos de neumonía y 5 casos de infección urinaria; por otra parte, se presentó 1 caso de cáncer en el grupo placebo y 5 casos en el grupo natalizumab (i.e. 3 cáncer de seno, 1 melanoma y 1 cáncer cervical). Asimismo, se produjeron 2 muertes en el grupo de natalizumab, un caso debido a un melanoma maligno y otro debido a intoxicación por alcohol. El 6 % de los pacientes que recibieron natalizumab y el 4 % de los que recibieron placebo descontinuaron el tratamiento debido a EA, en este sentido. Por protocolo, todos los pacientes con reacciones de hipersensibilidad debieron descontinuar el estudio, estos conformaron un 4 % de los pacientes tratados con natalizumab [24]. Además, el 6 % de pacientes se convirtieron en persistentemente positivos para anticuerpos contra natalizumab, estos pacientes presentaron una incidencia mayor de EA que el grupo placebo y tuvieron una menor probabilidad respecto al grupo placebo de estar libres a recaídas, al desarrollo de lesiones hiperintensas en T2 o a lesiones realizadas con Gd, lo cual podría estar reflejando una disminución de la efectividad de natalizumab en estos casos [23]. Adicionalmente, en términos del desenlace de seguridad, si bien no existe un ECA que permita evaluar directamente los desenlaces generados por el cambio de INF- β a natalizumab, el ensayo SENTINEL que combina ambas medicaciones (INF- β y natalizumab) alerta sobre la presencia de dos casos de LMP [23].





Por su parte, en relación a la población de interés, el análisis post hoc con datos de AFFIRM, conducido por Hutchinson et al. (2009) para determinar la eficacia de natalizumab en pacientes EMRRSRE [25] incluyó 148 pacientes en el grupo tratado con natalizumab y 61 en el grupo placebo, registrando reducciones estadísticamente significativas a corto plazo (2 años) a favor de natalizumab en comparación con placebo para: i) la ARR (reducción relativa de 81 %, 0.282 vs. 1.455; $p < 0.001$), ii) el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad o incremento en EDSS (HR = 0.36, IC95 % 0.17–0.76; $p = 0.008$), iii) la carga lesional en T2 (reducción relativa de 78 %, 4.2 vs. 19.1; $p < 0.001$), iv) el número de lesiones realizadas con Gd (reducción relativa de 84 %, 0.5 vs. 3.2; $p < 0.001$) y la mediana del cambio porcentual en el volumen de la lesión hiperintensa T2 (- 16.6 % vs. 10.8 %; $p < 0.001$). Este análisis post-hoc no presenta desenlaces de seguridad o de calidad de vida.

Guías de práctica clínica

Como fuera indicado previamente, la definición para pacientes EMRR según el nivel de actividad o de agresividad de la enfermedad, no ha sido consensuada internacionalmente, pudiendo por ello encontrarse en las GPC términos heterogéneos que describan a poblaciones con algunas características similares a las consideradas para la población de la PICO. Las denominaciones y definiciones encontradas en las GPC y que han sido consideradas en la evidencia se resumen en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Guía	Población	Definición
AAN (USA)	EM altamente activa	Las definiciones varían y pueden incluir medidas de actividad recurrente y marcadores de resonancia magnética de actividad de la enfermedad, como el número de lesiones realizadas con Gd.
MINSA (Perú)	EMRR agresiva	Definida como EM con rápido deterioro de la función neurológica con evidencia radiológica de actividad inflamatoria
SPN (Perú)	EMRR de inicio agresivo	Definida como EM con rápido deterioro de la función neurológica y evidencia radiológica de actividad inflamatoria, la terapia modificadora de la enfermedad con drogas de alta eficacia, desde el inicio, está justificada.
Departamento de salud de la Generalitat (Cataluña, España)	EMRR agresiva	Definida como 2 o más brotes en el último año y 1 o más lesiones que realzan con Gd.

Nota: EMRRSRE (PICO): pacientes que presentan: 2 o más recaídas incapacitantes por año, o 1 o más lesiones realizadas con Gd en la IRM craneal o bien muestran incremento significativo de la carga lesional en T2, en comparación con una IRM anterior reciente



AAN

La Academia Americana de Neurología (AAN) de los EE. UU. publicó en el año 2018 una GPC con recomendaciones para pacientes con EM [26]. La guía ANN contó con un panel de 12 miembros, incluyendo expertos clínicos, expertos metodológicos, representantes de pacientes y representantes del Consortium of Multiple Sclerosis Centers; quienes mediante un método Delphi modificado, formularon recomendaciones clasificadas dentro de cuatro niveles de obligación (i.e. A, B, C, U)¹⁸. Los autores de esta guía declararon no tener conflicto de interés que influyeran sobre sus recomendaciones. Además, la guía incluyó una revisión por pares y por especialistas en el tema; y cumplió con los criterios de rigor metodológico considerados en el dominio 3 del instrumento de evaluación AGREE II. Al respecto, esta GPC recomienda (recomendación 14), a partir de estudios pivotaes de fase III, que los médicos deben prescribir alemtuzumab, fingolimod o natalizumab a personas con EM altamente activa (recomendación de nivel B: basada en evidencia de moderada confianza). De acuerdo a la guía, el tratamiento con estas terapias resultó ser favorable para el subgrupo de personas con EM de alta actividad. Para el caso de natalizumab, se cita un análisis de subgrupo del ECA AFFIRM. No se menciona el uso de IFN- β -1b en esta población. Se describe que estas terapias mostraron una reducción en las recaídas y una reducción en las lesiones detectadas por IRM; observando además resultados más favorables para los pacientes que el IFN- β , esta última observación en el caso de natalizumab, se basa en los resultados del estudio SENTINEL [27]. Asimismo, se indica en la GPC que, no hay suficiente información para determinar el riesgo de discontinuidad relacionada con eventos adversos, infecciones graves, neoplasia o muerte con natalizumab en comparación con placebo para pacientes con EMRR.

ECTRIM/EAN

La European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology (ECTRIM/EAN) publicó en el año 2018 una GPC basada en evidencia para el tratamiento farmacológico de personas con EM [28]. La guía ECTRIM/EAN se desarrolló siguiendo la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y la guía metodológica de la European Academy of Neurology (EAN) 2015. Los autores declararon algunos conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación, así también declararon que los fondos para la elaboración de la guía fueron íntegramente de ECTRIM. La GPC usó diferentes herramientas dependiendo del tipo de estudio para evaluar el riesgo y brindó niveles de calidad de la evidencia en 4 categorías de acuerdo al

¹⁸ Nivel A: incluye evidencias calificadas como de alta confianza. Nivel B: incluye evidencias calificadas de moderada confianza. Nivel C: incluye evidencias calificadas de baja confianza y Nivel U: incluye evidencias calificadas de muy baja confianza.



riesgo de sesgo (alta, moderada, baja, muy baja) y asignó niveles de fuerza (fuerte o débil). La GPC cumple con los criterios de rigor metodológico considerados en el dominio 3 del instrumento de evaluación AGREE II. El consenso de las recomendaciones se formuló siguiendo un proceso de dos etapas, usando la técnica de grupo nominal modificada. No se menciona en la publicación si la guía pasó por un proceso de revisión por pares externo. Esta guía no hace recomendaciones basadas en el nivel de agresividad o actividad de la enfermedad. Dentro de la recomendación 4, la GPC como una declaración de consenso, establece para pacientes con EMRR activo (una población más grande), elegir entre una amplia variedad de fármacos, que incluye desde los medicamentos de eficacia más modesta hasta los de mayor eficacia (i.e. IFN- β -1b, IFN- β -1a-sc, imerginterferón beta-1a, GA, teriflunomida, dimetilfumarato, cladribina, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab). La elección del fármaco dependerá de los siguientes factores: i) características de los pacientes y comorbilidades; ii) gravedad/actividad de la enfermedad; iii) perfil de seguridad de los medicamentos y iv) accesibilidad del medicamento. Al ser esta recomendación una declaración de consenso no se declaran las evidencias que la sostienen. De otro modo, la GPC también recomienda fuertemente, ofrecer un fármaco más eficaz a los pacientes con EMRR activo tratados con interferón o GA que muestran evidencia de la actividad de la enfermedad (recomendación 14), si bien los autores no especifican cuál droga es la más eficaz, reportan que el total de estudios analizados en la guía consistentemente muestran beneficios tras el cambio a natalizumab, fingolimod o alemtuzumab en comparación con IFN- β o GA. La recomendación 14 se basa, en el caso de natalizumab, en los resultados de estudios de cohorte en los cuales los pacientes tratados con interferón que cambiaron a este fármaco presentaron un tiempo más prolongado para la recaída y para el empeoramiento de la discapacidad [29, 30].



MINSA

El Ministerio de Salud (MINSA) del Perú, mediante Resolución Ministerial 1004-2020/MINSA, aprobó en el año 2020, la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el segundo y tercer nivel de atención [31]. La guía del MINSA-Perú recomienda (R43) para pacientes con EMRR clínicamente activa¹⁹ y respuesta subóptima a IFN- β o EM agresiva, el uso de natalizumab 300 mg vía endovenosa (EV) cada 4 semanas, en ese mismo contexto la R33 de la guía indica el uso de fingolimod. De otra forma, la guía en su R39, recomienda en pacientes sin criterios de agresividad el uso de IFN- β . Con respecto a la recomendación de natalizumab, la GPC indica un grado de recomendación fuerte y un nivel de evidencia alta basada en los estudios de Rudick 2006 [27] y Polman 2006 [16] concernientes

¹⁹ Enfermedad clínicamente activa o enfermedad activa: recaídas, disfunción neurológica seguidas por recuperación parcial o total. IRM: lesiones hiperintensas captadoras de Gd en T1 o lesiones hiperintensas nuevas o en crecimiento en T2.

a los ECA SENTINEL y AFFIRM respectivamente. Al respecto, si bien la GPC indica en un pie de página, haber seguido el método GRADE para la jerarquización de la evidencia; no se especifica en el documento cómo se desarrolló el proceso sistemático de búsqueda y de elección y evaluación de la calidad de la evidencia. Del mismo modo, no se establece cuál fue la metodología para alcanzar los consensos y formular las recomendaciones; e igualmente, tampoco, se indica si se desarrolló una revisión por pares externos antes de publicar la GPC; o si el grupo que desarrolló la guía incluyó todos los profesionales relevantes, y si los mismos no presentan ningún conflicto de interés.



SPN

Adicionalmente, en el 2017, la Sociedad Peruana de Neurología (SPN), por encargo del MINSA²⁰ elaboró la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de EM”, la cual fue resumida en el documento publicado en el año 2019 por Vizcarra y colaboradores [32]. De acuerdo al análisis realizado por Vizcarra y colaboradores, la guía de la SPN-Perú cumplió con los criterios de rigor metodológico, utilizó gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones según GRADE e incluyó una revisión externa por expertos. Algunos de los autores de la GPC, declararon tener conflictos de interés con la compañía farmacéutica que produce natalizumab. No hubo financiamiento privado o estatal para la elaboración de la guía. Según algoritmo de EMRR, la guía recomienda el uso de fingolimod o anticuerpos monoclonales (natalizumab, alemtuzumab) como DMT en pacientes con EMRR con enfermedad agresiva o con respuesta subóptima a teriflunomida o inmunomoduladores inyectables (interferón beta, acetato de glatirámico), esta recomendación se basa en los artículos de Kappos 2010 [33], Calabresi 2014 [34], Polman 2006 [16], Cohen 2012 [35] y Coles 2012 [36]. En casos de EMRR con enfermedad agresiva no se menciona el uso de IFN- β . La guía no menciona específicamente qué DMT usar para el escalamiento por lo que la decisión debe ser individualizada de acuerdo a las características del paciente, la seguridad del fármaco, vías y frecuencia de administración. Por ello, la guía recomienda que, en pacientes con EM con respuesta subóptima a una DMT, se debe realizar un escalamiento terapéutico²¹ y no realizar un cambio lateral²² (recomendación fuerte). No se especifica a qué medicamento escalar, solo se menciona que la decisión debe ser evaluada individualmente según el perfil de seguridad del fármaco y factores propios del paciente.



²⁰ Por oficio N° 2093 emitido el 2015 el Ministerio de Salud del Perú, le encargó a la SPN la elaboración de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de EM.

²¹ Escalamiento: pasar de drogas de primera línea a una DMT de segunda línea, generalmente consideradas aquí a natalizumab, alemtuzumab y fingolimod.

²² Cambio lateral: cambio de drogas entre una misma línea de tratamiento, a una droga de similar en eficacia y seguridad.

MINSAL



El Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile publicó en el 2014 la GPC AUGÉ: Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente [37], con el principal objetivo de servir como una referencia para la atención de las personas que presentan un síndrome clínico aislado que puede ser sospechoso de EM, pacientes con diagnóstico EMRR, secundariamente progresiva o primariamente progresiva, excluyendo a niños y embarazadas. Esta guía no hace recomendaciones basadas en el nivel de agresividad o actividad de la enfermedad. La guía de Chile sugiere para pacientes con EMRR refractaria a tratamiento de primera línea utilizar natalizumab como fármaco de segunda línea (recomendación débil a favor), esta recomendación se basó en los ECA AFFIRM y SENTINEL. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó utilizando el sistema GRADE y el Manual Metodológico para el Desarrollo de Guías Clínicas elaborado por el Ministerio de Salud de Chile [38].



Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya

El Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya publicó en el año 2012. la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [39]. La guía de España evaluó y sintetizó la evidencia científica siguiendo para ello las directrices del sistema GRADE. A su vez, contó con la revisión externa de expertos tanto del ámbito local, como nacional e internacional. La GPC recomienda fuertemente para pacientes con EMRR activa que no responden a IFN- β ni a GA, y para pacientes con formas de EMRR agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, tratar con natalizumab (entre otros DMT, como fingolimod) para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que se cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias, esta evidencia se basa en los estudios considerados de alta calidad AFFIRM y SENTINEL; así como en el ensayo STRATA (2011), el cual evaluó la seguridad y eficacia de introducir natalizumab en pacientes que habían recibido previamente inmunosupresores; este estudio no mostró ninguna alarma inmediata sobre la seguridad y tolerancia de introducir natalizumab en pacientes que habían recibido previamente IFN, AG o terapia crónica con esteroides, sin embargo, se registraron 4 casos de LMP durante el tratamiento a largo plazo (i.e. después de 33, 34, 44 y 46 dosis acumuladas de natalizumab). En relación a IFN- β , la guía lo recomienda para pacientes con EMRR y actividad clínica en forma de brotes para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad. La GPC se declara independiente de la entidad que la ha financiado (Fundació d'Esclerosi Múltiple/Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya, en siglas FEM/Cemcat) a partir de una ayuda recibida de la empresa farmacéutica Novartis.



Evaluaciones de tecnología sanitaria

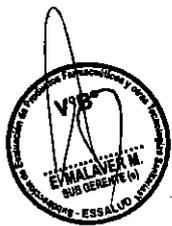
En el Reino Unido, NICE publicó en el año 2007 una ETS sobre el uso de natalizumab en pacientes con EMRR, la misma que fuera actualizada en el 2014, clarificando que se recomienda natalizumab como una opción para el tratamiento de EMRRSRE [40]. El fabricante del producto presentó como evidencia datos del estudio AFFIRM. Este ensayo incluyó a personas con EMRR, entre las cuales se extrajo un subgrupo de pacientes EMRRSRE, que proporcionaron datos clínicos tras un estudio post hoc. La autorización de comercialización para el grupo de terapia subóptima se basó en los datos del estudio SENTINEL, sin embargo, la terapia combinada no está incluida en la autorización de comercialización de natalizumab, debido a preocupaciones sobre el riesgo de LMP. En cambio, el fabricante asumió que la población con intención de tratar (ITT) de AFFIRM es un indicador adecuado para el grupo de terapia subóptima. El estudio AFFIRM demostró que natalizumab reduce de forma estadísticamente significativa la probabilidad de progresión sostenida de la discapacidad en comparación con el placebo en las poblaciones ITT y EMRRSRE. Luego, dada la ausencia de datos de estudios que comparan natalizumab directamente con IFN- β y GA, el fabricante del producto llevó a cabo una comparación indirecta entre los datos de AFFIRM y revisiones sistemáticas que incluyeron pacientes con EMRR, observando que las tasas de recaída se redujeron estadísticamente en el grupo con natalizumab en comparación con IFN- β . El grupo revisor de la evidencia (ERG, por sus siglas en inglés) reconoció la incertidumbre asociada con los análisis indirectos y que los datos no procedían de personas con EMRR muy activa, declarando que esto podría alterar las conclusiones del análisis, aunque desconocía la magnitud y la dirección de dicho efecto. Adicionalmente, el ERG escuchó las opiniones de los expertos clínicos y de pacientes sobre el efecto de natalizumab sobre la progresión de la discapacidad en personas; acordando finalmente que natalizumab es clínicamente eficaz en el grupo EMRRSRE en comparación con el placebo, el IFN- β y el GA, si bien recomienda la necesidad de mayores investigaciones sobre su eficacia especialmente en los grupos de EMRR con tratamiento subóptimo. En relación al costo efectividad, NICE plantea que para pacientes EMRRSRE, el uso de esta tecnología debe ser recomendado dentro del National Health Service (NHS).

En Escocia el Scottish Medicines Consortium (SMC) en su publicación de 2014, indica que sigue vigente la sugerencia -realizada en 2007- de aceptar natalizumab (Tysabri®) para uso restringido como una sola terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con EMRR grave de evolución rápida [41]. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio post-hoc desarrollado con un subgrupo de pacientes EMRRSRE, provenientes del ensayo pivotal, en los cuales se observó a lo largo de 2 años, una reducción significativa en los desenlaces AAR y en EDSS en comparación con placebo [42]. Además, en la ETS se refiere que no hay estudios comparativos





controlados de natalizumab con terapias existentes como el interferón beta o el acetato de glatiramer, y que, dado que la variabilidad interindividual e intraindividual es grande, particularmente en pacientes con EMRR, se debe hacer un enfoque cauteloso con respecto a las comparaciones indirectas. Por otro lado, el SMC no recomienda usar natalizumab en pacientes EMRR adultos (>18 años) con alta actividad de la enfermedad que previamente hayan sido tratados con IFN- β [43].



Finalmente, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en sus recomendaciones del año 2009 [44], refiere el uso de natalizumab como monoterapia para pacientes con un diagnóstico de EM que cumplan con todos los siguientes criterios: i) no responder a cursos de tratamiento completos y adecuados con al menos dos terapias modificadoras de la enfermedad o tener contraindicaciones o ser intolerante a estas terapias; ii) aumento significativo en la carga de lesión T2 en comparación con una resonancia magnética anterior o al menos una lesión realizada con gadolinio y iii) dos o más recaídas incapacitantes en el año anterior. Al respecto, el Comité Asesor de Expertos en Medicamentos recomienda natalizumab en el subgrupo EMRRSRE²³, ello con base en los resultados de un análisis desarrollado con datos de AFFIRM, para este subgrupo; y si bien el Comité reconoce que esta no es una evidencia adecuada del beneficio en pacientes con tratamiento previo, y reconoce los riesgos asociados con el uso de natalizumab (e.g. LMP); también contempla la necesidad de opciones terapéuticas en personas con EMRR grave que han fracasado en el tratamiento con otros fármacos y están acumulando una discapacidad significativa. Luego, en el 2011, el Comité de Evaluación de Drogas (CED) recomendó, debido a los limitados tratamientos con los que se contaba para los pacientes EMRRSRE, financiar natalizumab a través de un Programa de Acceso Excepcional (EAP por sus siglas en inglés) que facilita el acceso de los pacientes a medicamentos que no están financiados o en casos donde no hay ninguna otra alternativa disponible [45]. A su vez, en el 2020 el Canadian MS Working Group consideró por consenso como DMT de “mayor eficacia” a fingolimod, cladribina, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab, y exponen que, estos fármacos deben considerarse como opción de tratamiento inicial en pacientes EMRRSRE; aunque la estrategia más frecuente en la práctica clínica es iniciar el tratamiento con drogas “de base” y escalar a drogas de mayor eficacia [46].



Estudios observacionales

Para evaluar el cambio de medicación de INF- β a natalizumab por falla terapéutica, se revisó el estudio observacional prospectivo de Prosperini *et al.* (2012) [30], el cual incluyó a 171 pacientes

²³ Subgrupo de pacientes con EMRR que tuvieron dos o más recaídas incapacitantes en un año, un aumento significativo en la carga de lesiones T2 en comparación con una resonancia magnética anterior o al menos una lesión realizada con gadolinio en la resonancia magnética craneal.



EMRR que cambiaron entre drogas inmunomoduladoras y 114 pacientes que escalaron a natalizumab. Este estudio indicó en sus resultados luego de 2 años, una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de recaídas (RR: 0.46, IC95 % 0.31-0.68; $p < 0.0001$), progresión de la enfermedad²⁴, (RR: 0.55, IC95 % 0.36-0.85; $p = 0.0045$) y actividad IRM²⁵ (RR: 0.56, IC95 % 0.41-0.76; $p = 0.0003$) en el grupo que cambió a natalizumab, frente al grupo que mantuvo una terapia inmoduladora (IFN- β -1a, IFN- β -1b o GA). Observándose además en el subgrupo EMRRSRE constituido por 90 pacientes (41 de los cuales se incluyeron en el grupo de inmunomoduladores y 49 escalaron a natalizumab), la reducción significativa en la actividad de la enfermedad a favor del grupo que cambió a natalizumab. Específicamente, se observó que 26 (63.4 %) pacientes en el grupo que cambió a natalizumab y 22 pacientes (44.9 %) en el grupo que mantuvo una terapia inmoduladora estaban libres de actividad de la enfermedad a los 12 meses ($p = 0.12$); y 22 (53.6 %) y 8 (16.3 %) pacientes a los 24 meses ($p < 0.0001$). Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia financista sea del sector público, comercial o sin fines de lucro.

En relación a los efectos de natalizumab a largo plazo, el estudio observacional prospectivo de Butzkueven *et al.* (2020) [47] analiza los resultados, obtenidos a lo largo de 10 años, a partir de 6 148 pacientes provenientes de 17 países. Este estudio indica para pacientes EMRR una reducción significativa de ARR (1.19 ARR_[BASAL] vs. < 0.2 ARR_[10AÑOS]; $p < 0.001$) luego de 10 años de tratamiento con natalizumab, de esta forma, el ARR disminuyó desde 1.99 (basal) a 0.24 al año de tratamiento con natalizumab y permaneció en ≤ 0.20 entre el año 2 y 10; al comparar los valores de ARR entre pacientes que continuaron el tratamiento con natalizumab (≥ 8 años con natalizumab) con los que lo descontinuaron (< 8 años) estos fueron similares. En cuanto a la seguridad, los pacientes EMRR que fueron medicados con natalizumab a corto plazo (≤ 3 años) tuvieron una tasa de incidencia de LMP por 1000 pacientes-año de 1.08 (IC95% 0.67-1.73), mientras los que fueron medicados a largo plazo (> 3 años) tuvieron una tasa de incidencia de LMP de 3.52 (IC95 % 2.54-4.88). Otro evento serio significativo que fue reportado en el estudio incluye: la tasa de incidencia de malignidad a corto plazo (≤ 3 años) 2.22 (IC95 % 1.59-3.09) y a largo plazo (> 3 años) fue de 2.73 (IC95 % 1.89-3.96). No se reportan resultados para el subgrupo de pacientes EMRRSRE.

²⁴ Medida como el aumento sostenido de 1 EDSS (si el EDSS basal fue < 5.5) o de 0.5 (si el EDSS basal fue de 5.5) en dos visitas consecutivas separadas por 6 meses.

²⁵ Definida como la ausencia de CELs o nuevas lesiones o más largas lesiones hiperintensas en T2



Evaluaciones económicas

No se encontraron estudios de costo efectividad nacionales o latinoamericanos que comparen directamente natalizumab e IFN- β -1b.

V. DISCUSIÓN

La definición de EMRR altamente activa difiere por no existir un consenso, pero puede decirse que incluye los siguientes conceptos: i) falta de respuesta a un curso completo y adecuado de un interferón beta (IFN- β - diferentes tipos) o GA, con al menos una recaída significativa en el año anterior de terapia, y al menos 9 T2 - lesiones hiperintensas en la resonancia magnética craneal o al menos una lesión realizada con gadolinio; (ii) pacientes no tratados previamente con evolución rápida definida por dos o más recaídas incapacitantes en 1 año, y 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en el cerebro o un aumento significativo en la carga de lesión T2 en comparación con una IRM previa (EMA 2009, AIFA 2006, NICE 2007) [22].

Esta enfermedad neurológica autoinmune crónica produce discapacidad en el paciente que la padece, siendo las DMT uno de los tratamientos ampliamente reconocidos para la EM. Una de las DMT prescrita para pacientes EMRRSRE, de acuerdo a la ficha técnica del DIGEMID, es natalizumab, suministrado en monoterapia para: i) pacientes adultos con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un DMT y ii) pacientes adultos con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con Gd en la IRM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una IRM anterior reciente.



El presente documento de ETS-C tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible, hasta la actualidad, con respecto a la eficacia y seguridad del uso de natalizumab, comparado con IFN- β -1b o placebo en pacientes con EMRRSRE. La pregunta PICO de interés, asimismo expone una población EMRRSRE tratada previamente con IFN- β -1b, que ha presentado pérdida de respuesta al tratamiento o falla terapéutica a su uso. La selección de evidencia, con el objeto de contestar esta pregunta, incluyó el ECA AFFIRM y un estudio post-hoc derivado de él, que compara el tratamiento con natalizumab vs placebo para el subgrupo EMRRSRE. Además, fueron seleccionadas 4 GPC y 3 ETS con recomendaciones para pacientes EMRRSRE, así como 2 GPC que incluyen poblaciones más amplias. Adicionalmente, debido a que no existen ECA que comparen el cambio de terapia de IFN- β a natalizumab por falla terapéutica; o que analicen la efectividad y seguridad de natalizumab a largo plazo, se seleccionaron 2 estudios observacionales.

Eficacia y seguridad a corto plazo (2 años)



El estudio AFFIRM es un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar en pacientes EMRR la eficacia y seguridad de natalizumab comparado con placebo. El estudio incluyó pacientes con EMRR entre 18 a 50 años, que presentaban un puntaje entre 0.0 y 5.0 en EDSS y ≥ 1 recaídas en el año previo. En cuanto a los resultados de eficacia, del ensayo AFFIRM, se observó una reducción significativa del ARR en 68 % (desenlace primario del primer año) y una importante desaceleración de la progresión sostenida de la discapacidad, medida en la disminución de la EDSS en 42% (desenlace primario del segundo año), mientras que el número de lesiones nuevas o agrandadas registradas en las IRM disminuyó en un 83 %.



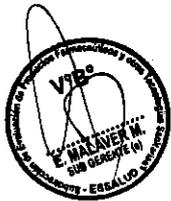
En cuanto a los resultados de seguridad de natalizumab en comparación con placebo, el evento adverso más común fue el dolor de cabeza. Entre los EA serios, el único que presentó diferencias significativas entre ambos grupos fueron las recaídas ($p < 0.001$). Otros EA serios registrados únicamente en el grupo natalizumab fueron: infecciones urinarias, reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad, cáncer de seno, reacción anafilactoide, gastritis, displasia cervical y quemadura térmica; asimismo, se produjeron 2 muertes en el grupo natalizumab, una de ellas por causas diferentes a la medicación (intoxicación de alcohol), y otra debida a un melanoma maligno, a este respecto, en la literatura, otros casos de posible asociación entre natalizumab y los melanomas han sido reportados por: Mullen 2008 [48]; Bergamaschi 2009 [49], Ismail 2009 [50]; Laroni 2010 [51]; Sabol 2017 [52]; al respecto aún se requieren más estudios para entender si esta asociación existe o solo es coincidente. Por protocolo todos los pacientes con reacciones de hipersensibilidad debieron discontinuar el estudio, en ese sentido las reacciones de hipersensibilidad (4 %) encontradas en la fase III de AFFIRM fueron la causa más frecuente para la no adherencia al tratamiento. Adicionalmente, la presencia de anticuerpos contra natalizumab (6 %) generó que los sujetos sean más propensos a desarrollar una mayor incidencia de caídas, T2 hiperintensos y lesiones realizadas con Gd, en comparación con el grupo placebo. Al evaluar la seguridad del cambio de INF- β a natalizumab debido a falla terapéutica, si bien no existe un ECA que haga una comparación directa, debe señalarse que estudios que combinan ambas medicaciones (i.e. SENTINEL), alertan sobre la presencia de dos casos de LMP.



El ensayo AFFIRM presenta como limitaciones, que fuera financiado por Biogen Idec, Inc. la compañía farmacéutica que produce natalizumab, y que los datos de este ensayo, fueron analizados también por Biogen y por Elan Pharmaceuticals, Inc. A su vez, como indica el análisis de Pucci (2011), el no describir cómo los datos faltantes fueron imputados para el análisis de los resultados primarios (ARR y EDSS, a los 2 años) en la población intención de tratar (ITT) lo que conlleva un riesgo de sesgo [22].



En cuanto al análisis post hoc en pacientes EMRRSRE, realizado por Hutchinson (2009), el mismo también registra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) a favor de natalizumab en comparación con placebo para diferentes desenlaces de eficacia (i.e. EDSS, ARR, el número de lesiones realizadas con Gd, la carga lesional en T2, el cambio porcentual en volumen de la lesión hipertensa en T2). Estos resultados deben tratarse con cautela al momento de extrapolar dicha información a la población EMRRSRE con respuesta subóptima (población objeto del dictamen), ya que de acuerdo a los criterios de entrada de AFFIRM, no hay documentación sobre la gravedad de recaídas, ni de su curso clínico, ni su duración (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, 2006), además que los pacientes incluidos no habrían presentado tratamiento previo alguno (criterio treatment-naïve), por lo que al no poder hablarse de falla terapéutica, esta evidencia se constituye como indirecta. Además, al tratarse de un análisis de subgrupo no preespecificado en el protocolo del estudio, se incrementa el riesgo de conclusiones erróneas, producto de múltiples comparaciones o sesgos de reporte de resultados. Observamos también imprecisión en los resultados debido al amplio IC95 %, lo que podría deberse a un tamaño de muestra insuficiente. Dada la eficacia demostrada de natalizumab en la población EMRR, empero, podría considerarse que los resultados post-hoc de la subpoblación EMRRSRE permitirían sostener a natalizumab como una alternativa de DMT, con el fin de evitar la acumulación de recaídas o discapacidad en esta población, aun cuando, estos datos deben considerarse como exploratorios dado que el estudio no fue diseñado para evaluar los efectos de natalizumab en el subgrupo EMRRSRE.



Para evaluar la efectividad del cambio de INF- β a natalizumab debido a falla terapéutica a corto plazo, se revisó el estudio de cohorte de Prosperini *et al.* (2012), el cual apoyó a su vez la recomendación 14 (R14) de la GPC ECTRIM/EAN. Este estudio de cohorte indica que, tras el cambio de la terapia estándar (i.e. IFN- β o GA) por natalizumab, se produce una reducción estadísticamente significativa en la actividad de la enfermedad en comparación con los inmunomodulares, tanto en el grupo EMRR como en el subgrupo EMRRSRE. Estos resultados si bien pueden dar algunos indicios a favor del cambio a natalizumab ante una falla terapéutica en la población PICO, presentan una baja confiabilidad, debido a que el estudio no diferenció el tipo de inmunomodulador que conformó la muestra, y principalmente, debido a que se trató de un estudio observacional, que al carecer de aleatorización, como fuera analizado por el equipo del IETS, observó desbalances significativos en las características basales de los grupos en cuanto a la cantidad de sujetos que recibieron en su primera línea de DMT dosis bajas de interferón ($p < 2.2e-16$) o quienes recibieron dosis altas de interferón ($p < 2.2e-16$), estos desbalances, y posiblemente otros en variables no medidas en el estudio, pueden generar resultados sesgados y llevar a conclusiones erradas.



Efectividad y seguridad a largo plazo:

En relación a la eficacia y seguridad de natalizumab a largo plazo, el estudio observacional de Butzkueven *et al.* (2020) [47] desarrollado con datos del Programa de Observación Tynabry (TOP), sugiere una efectividad con natalizumab luego de tratar durante 10 años a pacientes EMRR. En cuanto a la seguridad, que implica desenlaces de interés, principalmente por la posibilidad de que los pacientes desarrollen LMP [53], este estudio reporta una tasa de incidencia de LMP de 1.08 (IC95 % 0.67-1.73) para los pacientes EMRR que fueron medicados con natalizumab por un corto plazo (≤ 3 años). Mientras que los pacientes que fueron medicados a largo plazo (> 3 años), la tasa de incidencia de LMP se incrementó a 3.52 (IC95 % 2.54-4.88). Estas tasas fueron comparadas por el equipo de IETSI con la tasa de LMP estimada para la población general, la cual de acuerdo a de 0.2/100,000 habitantes [52], obteniendo para el largo plazo un valor de NND (Número Necesario para Dañar) de 284.4, lo que significa que por cada 284 pacientes que reciban natalizumab se observará un caso de LMP (1/284), resultado elevado si se compara con la tasa de incidencia de otras DMT como fingolimod (1/26000), dato citado en el estudio de D'Amico *et al.*, (2016) [54], donde se citan tasas de LMP incluso mayores para natalizumab que van desde 1/250 a 1/70. La principal limitación del estudio de Butzkueven 2020 se atribuye principalmente a: i) la ausencia de aleatorización, debido al diseño observacional, pudiendo ocasionar con ello un reporte de resultados erróneos debido a la introducción de factores de confusión ii) la falta de un grupo control y iii) una población objetivo más grande (i.e. ERMM). Adicionalmente, el estudio TOP presenta un riesgo de sesgo de selección (attrition bias), sesgo que, en términos del estudio, se refleja en los análisis de efectividad de natalizumab, tanto en el grupo de pacientes con ≥ 8 años de tratamiento, como en el grupo de pacientes que suspendieron antes de los 8 años el tratamiento. Así se observó que una importante pérdida de datos a lo largo del estudio, con 6148 participantes al inicio y 1662 en el año 8; siendo el grupo de tratamiento de < 8 años el más afectado. Este estudio fue apoyado por Biogen, quien también proporcionó fondos para apoyar la redacción médica en el desarrollo de este manuscrito, lo revisó y proporcionó retroalimentación a los autores.

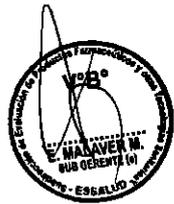
Guías de práctica clínica

Las GPC seleccionadas aportan al proceso complejo de toma de decisiones durante el manejo de pacientes EMRRSRE, buscando a través de la interpretación de los resultados de ensayos clínicos u otros estudios, elegir el tratamiento adecuado. En el proceso de su elaboración, estas GPC presentan limitaciones, entre ellas: i) el uso de diferentes denominaciones y definiciones para las poblaciones objetivo de sus recomendaciones, lo que dificulta su interpretación, ii) la falta de ensayos clínicos que permitan la comparación cabeza a cabeza de INF- β y natalizumab (SENTINEL presenta una terapia combinada) y iii) la inclusión de estudios observacionales con problemas de tamaño de muestra y desbalances entre los grupos evaluados. Sin embargo, a pesar

de las limitaciones las GPC pueden ayudar en el proceso de decisión, pudiendo agrupar las recomendaciones en dos contextos:



i) Primera opción de tratamiento para EMRRSRE: 4 GPC (guía de España, MINSA-Perú, SPN-Perú, y ANN) evaluaron natalizumab para poblaciones EM con diferentes niveles de actividad o agresividad, y en el contexto de la población PICO, conceptualmente afines (Cuadro 1). Al respecto, todas recomendaron su uso en la población EMRRSRE. De las 4 GPC, tres no especifican la línea de tratamiento, mientras que la guía de España recomienda natalizumab en pacientes que no hayan recibido un DMT previo. Las recomendaciones de uso de las guías de España, SPN-Perú y MINSA-Perú son fuertes, en tanto es de nivel B en la guía ANN. Todas las recomendaciones de natalizumab en pacientes con EMRRSRE se basaron en el ECA AFFIRM.



ii) Cambio de tratamiento por falla terapéutica: 5 GPC evaluaron el uso de natalizumab para una población más amplia (con EMRR), en un contexto de segunda línea o respuesta subóptima a inmunomodulares (e.g. IFN- β). Al respecto, todas recomendaron el uso de natalizumab en un contexto de segunda línea. Esta es una recomendación fuerte para la guía de España, la guía ECTRIM/EAN y las dos guías de Perú, y débil para la guía de Chile.

Cabe señalar que ninguna GPC indica el uso de INF- β para poblaciones con EMRRSRE. Asimismo, todas las GPC que recomiendan natalizumab para poblaciones con EMRRSRE hacen lo propio con fingolimod. Si bien no hay evidencia que compare directamente los beneficios y riesgos relativos de los tratamientos de mayor eficacia, es importante indicar que los adultos con EMRR disponen dentro del contexto de EsSalud de la alternativa fingolimod. Medicamento que, de acuerdo a la ficha del DIGEMID, puede utilizarse en pacientes con enfermedad muy activa a pesar del tratamiento con al menos una DTM o en pacientes con EMRRSRE. En términos de eficacia, al comparar natalizumab con fingolimod se observa resultados estadísticamente significativos a favor de natalizumab ($HR_{AAR}:0.67$, IC95 % 0.55-0.81) [53]. En cuanto a la seguridad, el estudio de Oshima 2019 [55] mostró que natalizumab (OR 115,72; IC95 %: 83,83-159,74; $p < 0,001$) tiene una probabilidad significativamente mayor que fingolimod (OR 4,98; IC95 %: 3,64-6,81) para la incidencia de LMP. Ante lo expuesto, debe contemplarse que la decisión de cada medicamento debe estar guiada por un balance de riesgo-beneficio, que debe evaluarse para cada paciente, teniendo en cuenta las características de la severidad/actividad de la enfermedad.



Evaluaciones de tecnología sanitaria:

Se identificaron 3 ETS que evaluaron el uso de natalizumab en pacientes con EMRRSRE. Así, todas las ETS emitieron recomendaciones favorables para natalizumab. Las recomendaciones de las ETS se basaron principalmente en los resultados de AFFIRM, así como en el análisis post hoc



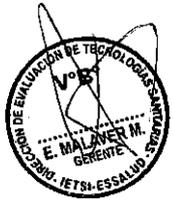
de AFFIRM y evidencia indirecta; y si bien los grupos revisores de la evidencia reconocen limitaciones o incertidumbres sobre el beneficio de natalizumab en los pacientes con tratamiento previo, así como los riesgos asociados a la terapia (e.g. LMP), también reconocen la necesidad de opciones terapéuticas para las personas con EMRRSRE, grupo que acumula una discapacidad significativa, debido a los limitados tratamientos con que cuenta.

Finalmente debe tenerse en cuenta que, si bien estas ETS ayudan a identificar la evidencia clave para la toma de decisiones, dado que son contextos sanitarios, epidemiológicos y regulatorios diferentes, no se deben extrapolar directamente las recomendaciones al contexto local.



VI. CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de natalizumab en el tratamiento de pacientes con EMRRSRE, procede principalmente de los resultados obtenidos a partir del ECA de fase III AFFIRM, que utilizó placebo como comparador. Si bien el diseño de este ECA, presenta un nivel bajo de sesgo, AFFIRM no responde directamente a la pregunta PICO de la presente ETS-C por haber sido diseñado para evaluar los efectos de natalizumab versus placebo en una población más amplia de pacientes (EMRR); donde el subgrupo EMRRSRE evaluado en los análisis post-hoc, no se corresponde adecuadamente a la población PICO, debido a que los pacientes incluidos no habrían presentado tratamiento previo alguno (criterio treatment-naïve), razones para considerar esta evidencia como indirecta.

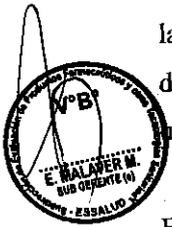


El estudio AFFIRM tuvo dos desenlaces primarios, el primer año la ARR y el segundo año, la progresión sostenida de la discapacidad medida con el EDSS; siendo los desenlaces secundarios del segundo año, la tasa de recaídas, el promedio de lesiones hiperintensas en T2 y las lesiones realizadas con Gd. Los criterios de selección de pacientes aceptaron para el ensayo, adultos entre 18 a 50 años, que hubiesen presentado 1 o más recaídas el año previo, con una EDSS basal de 0 a 5 y con lesiones cerebrales consistentes con EM; asimismo, los sujetos no debían haber recibido tratamientos de irradiación linfóide total, cladribina, células T o cualquier otro anticuerpo monoclonal, o haber recibido hace menos de 6 meses INF- β , o en los últimos 50 días, glucocorticoides orales.

Los desenlaces primarios y secundarios evaluados a corto plazo, en relación a la eficacia de natalizumab en comparación con placebo, muestran para los pacientes EMRR una importante desaceleración de la progresión sostenida de la discapacidad (reducción de la EDSS en 42%) y reducción de la tasa de recaídas (reducción de la ARR en 68 %), así como una disminución en el número de lesiones nuevas o agrandadas registradas en las IRM. En cuanto a los desenlaces de

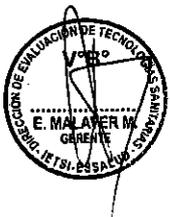


seguridad observados en AFFIRM, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre natalizumab y placebo en el total de EA serios y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento. En el caso de los EA serios, las recaídas se constituyeron en el único evento que presentó diferencias significativas ($p < 0.001$) entre ambos grupos. Otros EA serios registrados con mayor frecuencia en el grupo natalizumab – si bien sin generar diferencias significativas entre los grupos- fueron: infecciones urinarias, reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad, cáncer de seno, reacción anafilactoide, gastritis, displasia cervical y quemadura térmica. Las reacciones de hipersensibilidad (4 %) encontradas en la fase III de AFFIRM fueron la causa más frecuente para discontinuar el tratamiento con natalizumab, asimismo, la presencia de anticuerpos contra natalizumab (6 %) generó que los sujetos sean más propensos a desarrollar una mayor incidencia de caídas, T2 hiperintensos y lesiones realizadas con Gd.



El análisis post-hoc del subgrupo EMRRSRE mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) a favor de natalizumab, para los desenlaces ARR, progresión sostenida de la discapacidad, carga lesional en T2 y lesiones realizadas con Gd. Por constituir evidencia indirecta y por proceder de un análisis exploratorio no preespecificado en el protocolo del ensayo, estos resultados deben tratarse con cautela, sin embargo, dada la eficacia demostrada de natalizumab en la población EMRR, podría considerarse que los resultados post hoc reportados para los pacientes EMRRSRE, aportan información que promueve a natalizumab como una alternativa de DMT para esta subpoblación.

En relación a los efectos de natalizumab a largo plazo, un estudio observacional desarrollado con datos del Programa TOP sugiere una efectividad con natalizumab luego de tratar durante 10 años a pacientes EMRR. En cuanto al desenlace de seguridad, se reportó una tasa de incidencia de LMP de 1.08 para los pacientes EMRR medicados con natalizumab por un corto plazo (≤ 3 años), tasa que se incrementó a 3.52, en los pacientes medicados a largo plazo (> 3 años). Las principales limitaciones de este estudio comprenden su diseño observacional y el uso de una población objetivo más grande (i.e. ERMM). Adicionalmente, por ser de largo plazo, este estudio conlleva inherentemente un sesgo de deserción. A pesar de la baja calidad de esta evidencia, los resultados encontrados tras los 10 años son consistentes con los datos observados en otras evidencias a corto plazo.



En cuanto a las GPC seleccionadas, las mismas recomiendan el uso de natalizumab como primera opción de tratamiento para casos de EMRRSRE, sea que estos pacientes hayan recibido tratamiento previo o no (es decir que estén recibiendo algún DMT). Del mismo modo, las recomendaciones de todas las ETS seleccionadas establecen que debido a que los pacientes EMRRSRE tienen un riesgo significativo de empeoramiento de su discapacidad, requerirían de



usar un tratamiento temprano con una DMT de alta eficacia como natalizumab, a fin de retrasar la acumulación de discapacidad física y reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Por otro lado, es importante recalcar que ninguna de las guías recomienda o menciona el uso de INF- β en pacientes con EMRRSRE.



De otro modo, tanto la FDA, la EMA y la DIGEMID, así como la mayoría de ETS y GPC consultadas, refieren el uso de natalizumab para pacientes con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento con un INF- β o con GA. Estos pacientes EMRR pueden definirse como los que no han respondido al tratamiento y requieren un cambio de medicación por falla terapéutica o respuesta subóptima, o también de acuerdo a la EMA pueden definirse como los pacientes que presentan recidivas graves activas, en comparación con el año previo. Cabe señalar que esta recomendación está referida a una población más amplia y no es específica para el subgrupo EMRRSRE.

Actualmente, existe una necesidad insatisfecha de terapias efectivas para la población objetivo de la presente ETS-C, la cual acumula una discapacidad significativa sin un tratamiento efectivo, por lo que a pesar de la evidencia limitada e indirecta existente para el subgrupo EMRRSRE, se debe tener en cuenta durante la elección del tratamiento, los beneficios en eficacia de esta terapia para la población de interés, así como las recomendaciones internacionales a favor del tratamiento. Además, no se deben descuidar los aspectos de seguridad durante el manejo de esta población. Cabe resaltar que natalizumab también puede presentar problemas potenciales de seguridad, que deben ser adecuadamente controlados, como el riesgo de activación de infecciones oportunistas como la ocasionada por el virus anti-John Cunningham (JCV) que causa el desarrollo de LMP, y cuyo riesgo de ocurrencia se incrementa con la administración prolongada de natalizumab.

VII. CONTRIBUCIÓN DE LOS EVALUADORES Y REVISORES

DdC desarrolló las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos y fuentes de información, mientras RA supervisó y validó estas estrategias. KC desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del informe de ETS-C. PR y RA supervisaron las diferentes etapas de elaboración y revisaron la versión preliminar del informe de ETS-C. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del informe de ETS-C.

VIII. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente ETS-C declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este informe.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente ETC-C fue financiada por el Seguro Social de Salud -EsSalud.



X. REFERENCIAS

1. Cree BAC, Hausere SL. Multiple Sclerosis [Internet]. En: Loscalzo J, fAuci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine 21e. New York, NW: McGraw-Hill Education; 2022 [citado 2022 may 19]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190507084
2. Cree BAC. Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases [Internet]. En: Brust JCM, editor. CURRENT Diagnosis & Treatment: Neurology, 3e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019 [citado 2022 may 19]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1159970097
3. Escobar Darwin V, Tipismana Barabarán M, Kawano Castillo J, Bernabé Ortiz A, Juaréz Belaúnde A, Chereque Gutierrez A, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima – Perú. Rev Médica Hered 2009; 20(3): 146-150.
4. Gonzales-Gamarra O, et al. Multiple sclerosis in Peru: National prevalence study using capture-recapture analysis. Mult Scler Relat Disord 2021; 55:103-147.
5. Douglas VC, Aminoff MJ. Multiple Sclerosis [Internet]. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editores. Current Medical Diagnosis & Treatment 2021. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 2022 may 19]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175781997
6. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet 2018; 391(10130): 1622-1636.
7. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F et al. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. Mult Scler Relat Disord 2018; 24:1-9.
8. Prevalencia de la EM: Estudio de la Sociedad Nacional de EM para una nueva estimación de la prevalencia. 2004. Disponible en línea: <http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/MSPrevalence> (consultado el 16 de febrero de 2017).
9. Tullman, MJ Descripción general de la epidemiología, el diagnóstico y la progresión de la enfermedad asociada con la esclerosis múltiple. Soy. Gerente J. Atención 2013, 19, T15–T20. [PubMed]
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA127]. 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/chapter/2-The-technology>. Accessed 1 de abril 2017.
11. Bross, M.; Hackett, M.; Bernitsas, E. Approved and Emerging Disease Modifying Therapies on Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4312. <https://doi.org/10.3390/ijms21124312>
12. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2002; 359:1221–31.





13. Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2003; 348:68—72.
14. Yednock, TA; Cañón, C.; Fritz, LC; Sánchez-Madrid, F.; Steinmant, L.; Karin, N. Prevención de encefalomiелitis autoinmune experimental por anticuerpos contra la integrina $\alpha 4\beta 1$. *Naturaleza* 1992, 356, 63–66. [Referencia cruzada] [PubMed].

15. Horga A, Horga de la Parte JF. Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2007; 45:293—303.

16. Polman, CH; O'Connor, PW; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L.; Miller, DH; Phillips, JT; Lublin, DF; Giovannoni, G.; Wajgt, A.; et al. Un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de Natalizumab para la esclerosis múltiple recurrente. *N. ingl. J.Med.* 2006, 354, 899–910. [Referencia cruzada] [PubMed].



17. Del Pilar Martin M, Cravens PD, Winger R, Frohman EM, Racke MK, Eagar TN, et al. Decrease in the numbers of dendritic cells and CD4+ T cells in cerebral perivascular spaces due to Natalizumab. *Arch Neurol.* 2008; 65:1596—603.

18. World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22nd WHO model list of essential medicines and the 8th WHO model list of essential medicines for children) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 2022 may 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351172>

19. Bramer WM., Giustini D., de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc JMLA* 2016; 104(3) 240-3.

20. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343: d5928-d5928.

21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2010; 182(10): E472-478.

22. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD007621. DOI: 10.1002/14651858.CD007621.pub2

23. Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, 2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/tysabri-epar-scientific-discussion_en.pdf

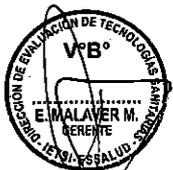
24. Stüve O, Hemmer B. The genetics of natalizumab hypersensitivity: One learns to itch where one can scratch. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014 Dec 11;1(4):e52. doi: 10.1212/NXI.0000000000000052. PMID: 25520959; PMCID: PMC4268034.

25. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009 Mar;256(3):405-15.

doi: 10.1007/s00415-009-0093-1. Epub 2009 Mar 18. Erratum in: *J Neurol.* 2009 Jun;256(6):1035-7. PMID: 19308305.



26. Rac-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guidelin Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90 (17): 777-88.
27. Rudick R, Stuart WH, Calabresi PA, et al.; for the SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:911–923.
28. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIM/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2018; 24(2): 96-120.
29. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to Natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.
30. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to Natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 64–71.
31. Perú. Ministerio de Salud. Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el segundo y tercer nivel de atención. Resolución Ministerial N°1004-2020/MINSA (2020 Dic 4).
32. Vizcarra, Darwin R et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos. *Rev Neuropsiquiatr* [online]. 2019, vol.82, n.4, pp.242-257. ISSN 0034-8597. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3646>.
33. Kappos L, Radue EW, O'Connor PW. A placebocontrolled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 387-401.
34. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 545-56.
35. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL. Alemtuzumab versus interferón beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 380: 1819-28.
36. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 380: 1829-1839.
37. Chile. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica AUGÉ: Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente. Santiago, diciembre 2014.
38. Chile. Ministerio de Salud. Manual metodológico. Desarrollo de guías de práctica clínica. Santiago, 2014.
39. España. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre la atención a las personas co esclerosis múltiple [versión completa]. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Generalitat de Catalunya, 2012.

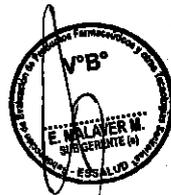




40. NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 127. 2007. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127>

41. Scottish Medicine Consortium. Natalizumab (Tysabri).; 2014. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/natalizumab-tysabri-nonsubmission-97914/>. Accessed April 3, 2023.

42. Scottish Medicine Consortium. Natalizumab 300 mg concéntrate for solution for infusion (Tysabri) (No. 329/06). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2028/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_tysabri_resubmission_final_august_2007_for_website.pdf



43. Scottish Medicine Consortium. Interferon beta-1b 250microgram/ml for solution for injection (Betaferon) No. (345/07).

44. CEDAC Meeting – October 15, 2008; CEDAC Reconsideration – February 18, 2009. Notice of CEDAC Final Recommendations – February 25, 2009.

45. Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Public Drug Programs. Natalizumab. 2011.

46. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(4):437-455. doi:10.1017/CJN.2020.66.

47. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I, Kasliwal R, Jaitly S, Campbell N, Ho PR, Licata S; Tysabri Observational Program (TOP) Investigators. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 June;91(6):660-668. doi: 10.1136/jnnp-2019-322326. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32234967; PMCID: PMC7279201.

48. Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB. Melanoma Complicating Treatment with Natalizumab for Multiple Sclerosis. *NEJM* 2008;358:647–8.

49. Bergamaschi R, Montomoli C. Melanoma in multiple sclerosis treated with natalizumab: causal association or coincidence?. *Multiple Sclerosis* 2009;15(12):1532.

50. smail A, Kemp J, Sharrack B. Melanoma complicating treatment with natalizumab (Tysabri) for multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2009;256(10):1771.

51. Laroni A, Bedognetti M, Uccelli A, Capello E, Mancardi GL. Association of melanoma and natalizumab therapy in the Italian MS population: a second case report. *Neurological Sciences* 2010.

52. Sabol RA, Noxon V, Sartor O, Berger JR, Qureshi Z, Raisch DW, Norris LB, Yarnold PR, Georgantopoulos P, Hrushesky WJ, Bobolts L, Ray P, Lebby A, Kane RC, Bennett CL. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis: A report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Cancer Med.* 2017 Jul;6(7):1541-1551. doi: 10.1002/cam4.1098. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28635055; PMCID: PMC5504343.

53. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(3):471–506.



54. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Current Evidence and Future Needs. *Drug Saf.* 2016 Dec;39(12):1163-1174. doi: 10.1007/s40264-016-0461-6. PMID: 27696299.
55. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2019 Jul; 25(8):1141-1149. doi: 10.1177/1352458518786075. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29985084.



XI. ANEXOS

Anexo A. Descripción de la estrategia de búsqueda



Tabla 1. Búsqueda en PubMed MEDLINE

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 3 de abril de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[mh] OR Multiple Sclerosis[mh] OR Multiple Sclerosi*[tiab] OR Disseminated Sclerosis[tiab] OR MS[tiab]) AND (Natalizumab[mh] OR Tysabri[tiab] OR Antegren[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	168

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 3 de abril de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	1113
	#2 Acute NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	1
	#3 (Relapsing NEAR/1 Remitting NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	2065
	#4 (Remitting NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	2065
	#5 (Remitting-Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	13
	#6 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	5848
	#7 (Disseminated NEAR/1 Sclerosis):ti,ab,kw	7
	#8 (MS):ti,ab,kw	2210'2
	#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	24483
	#10 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees	117
	#11 (Tysabri):ti,ab,kw	57
	#12 (Antegren):ti,ab,kw	9
	#13 #10 OR #11 OR #12	171
	#14 #9 AND #13	135

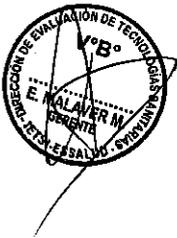




Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 3 de abril de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(TS=(Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR TI=(Acute NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Acute NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TI=(Relapsing NEAR/1 Remitting NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Relapsing NEAR/1 Remitting NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TI=(Remitting NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Remitting NEAR/1 Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TI=(Remitting-Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Remitting-Relapsing NEAR/1 Multiple NEAR/1 Sclerosis) OR TS=(Multiple Sclerosis) OR TI=(Disseminated NEAR/1 Sclerosis) OR AB=(Disseminated NEAR/1 Sclerosis) OR TI=MS OR AB=MS) AND (TS=Natalizumab OR TI=Tysabri OR AB=Tysabri OR TI=Antegren OR AB=Antegren) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	500

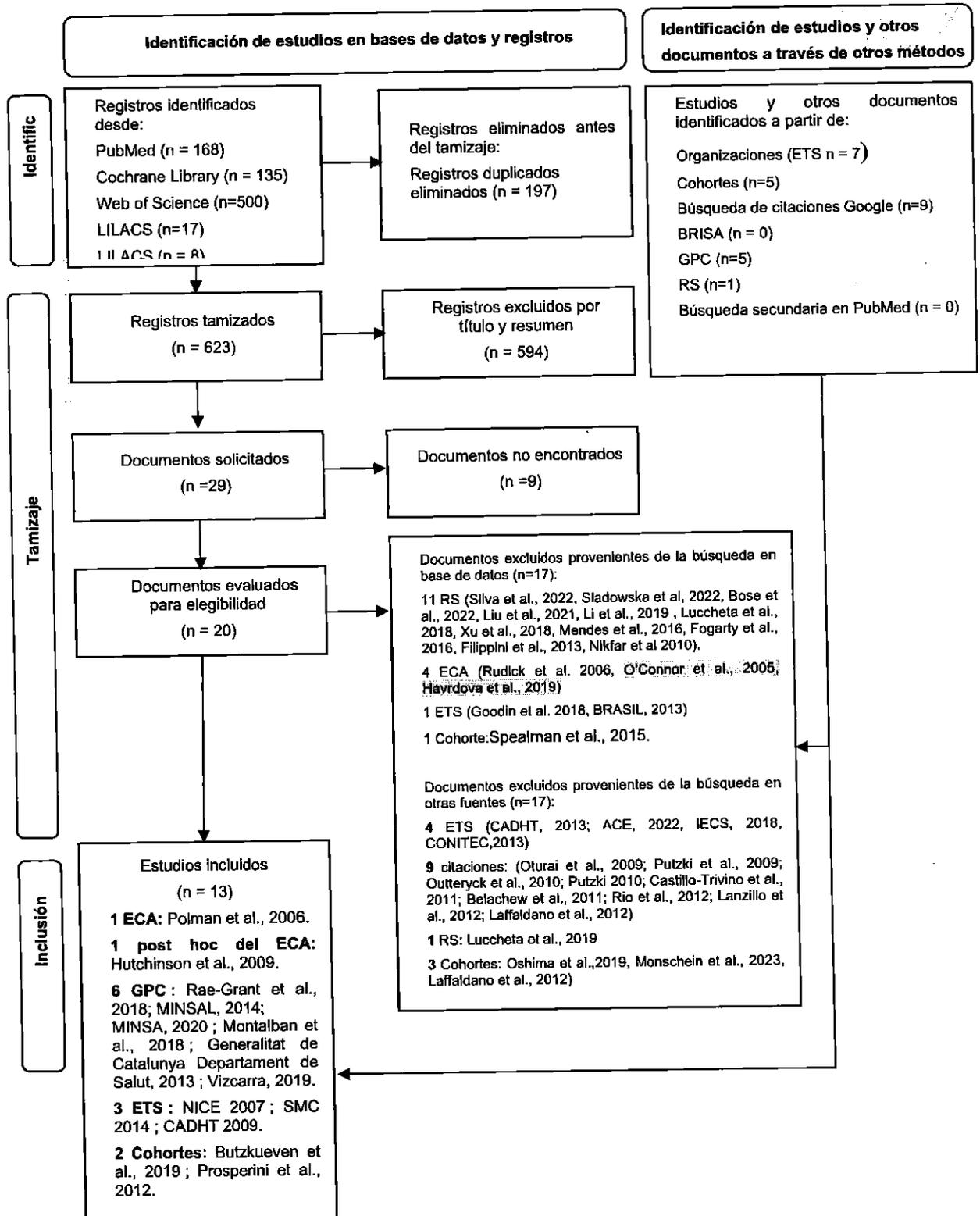
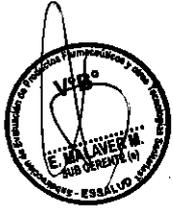
Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 3 de abril de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(mh:(Natalizumab)) OR (Tysabri) OR (Antegren)	17





Anexo B. Flujograma de selección de la evidencia





Anexo C. Estudios excluidos a texto completo

Autor/Año	Título	Razón de exclusión
Silva <i>et al.</i> , 2022	Is there a role for off-label high-efficacy disease-modifying drugs in progressive multiple sclerosis? A network meta-analysis	Revisión sistemática con metaanálisis en red, que no incluyó en la comparación al IFN-β-1b. La población comprende PMS (formas progresivas de EM).
Sladowska <i>et al.</i> , 2022	Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis	Revisión sistemática con metaanálisis en red que no evalúa al IFN-β-1b.
Xu <i>et al.</i> , 2018	Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis	Revisión sistemática con metaanálisis en red, que no evalúa al IFN-β-1b.
Mendes <i>et al.</i> , 2016	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	Revisión sistemática con metaanálisis en red. Las comparaciones de natalizumab y de IFN-β-1b se hicieron contra placebo.
Fogarty <i>et al.</i> , 2016	Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis	Revisión sistemática con metaanálisis en red. Las comparaciones de natalizumab y de IFN-β-1b se hicieron contra placebo..
Filippini <i>et al.</i> , 2013	Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review)	Revisión sistemática con metaanálisis comparaciones contra placebo. Estudio no separa a la población por tipo de EM
Nikfar <i>et al.</i> 2010	A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis	Revisión sistemática con metaanálisis comparaciones entre diferentes publicaciones sobre natalizumab. Estudio no separa a la población por tipo de EM .



Anexo C. Estudios excluidos a texto completo



Autor/Año	Título	Razón de exclusión
Rudick et al., 2006	Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis	Análisis de SENTINEL. Terapia combinada natalizumab+IFN-β, no se puede evaluar la contribución individual por no existir un grupo de natalizumab en monoterapia.
O'Connor et al., 2005	Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis	Análisis post hoc que no brinda resultados adicionales por corresponder a Fase II.
Havrdova et al., 2019	Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study	Análisis post hoc que no brinda resultados adicionales por comparar contra placebo.
Hutchinson et al., 2009	The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL	Análisis post hoc que no brinda resultados adicionales por dividir los EM en subgrupos según sus características basales.
Goodin et al. 2018	Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.	ETS. Indica que la relativa eficacia de natalizumab comparada con otras DMT no puede ser definida con precisión o no presenta evidencia suficiente (Nivel U). Estudio actualizado en la GPC elaborada por la AAN en 2018.
Bose et al. 2022	Impact of disease-modifying therapies on MRI outcomes in patients with relapsing -remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders	RS evidencia indirecta con EMRR
Luccheta et al. 2018	A. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. CNS Drugs.	RS evidencia indirecta con EMRR
Luccheta et al. 2019	Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord	RS evidencia indirecta con EMRR
Li et al. 2019	Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis	RS evidencia indirecta con EMRR
Liu et al. 2021	Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Autoimmun	RS evidencia indirecta con EMRR

Anexo D. Resultados de las herramientas utilizadas para valoración de la calidad de la evidencia



Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II

Título: Disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology (ANN)



Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	6
	La población (pacientes, público etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	94.4%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	83.3%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	81.3%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	83.3%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	6
	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	6





	Puntaje promedio del dominio (%)	88.9%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	91.7%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		87.2%

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II
Título: ECTRIM/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis



Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	7
	La población (pacientes, público etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	88.9%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	3
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	72.9%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	88.9%
Dominio 5.	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5





Aplicabilidad	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	72.7%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		87.2%

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II
Título: Agència d'informació. Avaluació Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya Guia de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con Esclerosis Múltiple [versión rápida].

Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	7
	La población (pacientes, público etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	83.3%
Dominio 4.	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7



Claridad de la presentación	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4
	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	72.2%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66.7%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		87.0%

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II
Título: MINSAL. Guía Clínica AUGÉ. Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente.



Dominio	Ítems	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	6
	La población (pacientes, público etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	94.4%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	2
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	1
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7



	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	54.2%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	88.9%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	1
	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	1
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	7
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	33.3%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66.7%
Valoración global de la GPC		5
Promedio global (%)		72.9%

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II
Título: MINSA. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Segundo y Tercer Nivel de Atención.

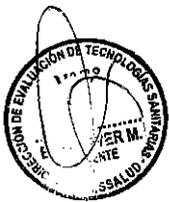


Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	5
	La población (pacientes, público etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	88.9%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	1
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	1
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	0%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	1
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	1
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	1



	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	1
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	22.9%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	83.3%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	1
	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	44.4%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	1
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	0%
Valoración global de la GPC		4
Promedio global (%)		39.9%

Evaluación de la guía de práctica clínica incluida con la herramienta AGREE II
Título: SPN. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos.



Dominio	Items	Valoración
Dominio 1. Alcance y objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	7
	El(los) aspectos de salud cubierto(s) por la guía están(n) específicamente descritos(s)	7
	La población (pacientes, público etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100.0%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	7
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6



	Puntaje promedio del dominio (%)	94.4%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritos	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	77.1%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	77.7%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5
	La guía proporciona consejos y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	7
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	2
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	61.1%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	100%
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		85.1%

Nota: valoración con base en el artículo de Vizcarra *et al.*, 2019



Evaluación del riesgo de sesgo del estudio AFFIRM según la herramienta Cochrane risk of bias (RoB) tool

Título: Natalizumab versus placebo en pacientes EMRR

ECA	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Independencia en fuente de financiamiento
AFFIRM 2006	●	●	●	●	●?	●	●



