



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad del Interferón  
β1a recombinante, interferón β1b,  
acetato de glatiramer, natalizumab y  
fingolimod para la prevención de la  
progresión de la discapacidad en  
adultos con esclerosis múltiple de tipo  
recaída-remisión o secundaria  
progresiva**

Octubre de 2013

Reporte No. 13

## Tabla de contenido

<b>Grupo desarrollador .....</b>	<b>4</b>
<b>Fuentes de financiación.....</b>	<b>4</b>
<b>Conflictos de interés.....</b>	<b>4</b>
<b>Derechos de autor .....</b>	<b>4</b>
<b>Citación .....</b>	<b>5</b>
<b>Correspondencia .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Condición de salud y tecnologías de interés .....</b>	<b>6</b>
1.1. Condición de salud de interés.....	6
1.2. Tecnologías en salud de interés .....	7
<b>2. Pregunta de evaluación.....</b>	<b>14</b>
2.1. Formulación de la pregunta de evaluación .....	14
<b>3. Metodología.....</b>	<b>15</b>
3.1. Criterios de elegibilidad .....	15
3.1.1. Criterios de inclusión.....	15
3.1.2. Criterios de exclusión.....	16
3.2. Búsqueda de evidencia.....	16
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	16
3.2.2. Otros métodos de búsqueda .....	17
3.3. Gestión documental .....	17
3.4. Tamización de referencias y selección de estudios.....	17
3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia .....	17
3.6. Extracción de datos .....	17
3.7. Síntesis de la evidencia.....	18
<b>4. Resultados.....</b>	<b>19</b>
4.1. Búsqueda de evidencia.....	19
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
4.3. Calidad de la evidencia.....	19
4.4. Descripción de los estudios .....	19

4.5. Síntesis de la evidencia.....	19
4.5.1. Efectividad.....	19
4.5.2. Seguridad.....	21
<b>5. Discusión .....</b>	<b>23</b>
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>25</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>26</b>
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes. ....	29
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	33
Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	45
Anexo 4. Listado de estudios incluidos.....	46
Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión. ....	47
Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR). ....	48
Anexo 7. Calidad de los metanálisis en red incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR). .....	50
Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	51

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Grupo desarrollador**

Jorge Cárdenas (JC)  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Laura Prieto (LP)  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV)  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Conflictos de interés**

Este reporte fue elaborado y revisado con la participación de todos los autores citados, quienes declaran bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Cárdenas J, Prieto L, Vanegas E. Efectividad y seguridad del Interferón  $\beta$ 1a recombinante, interferón  $\beta$ 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod para la prevención de la progresión de la discapacidad en adultos con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2013.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2013.

## 1. Condición de salud y tecnologías de interés

### 1.1. Condición de salud de interés

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, que se caracteriza por daño, de diversa intensidad, de la vaina de mielina que recubre a los axones de las neuronas en el sistema nervioso central (SNC) (1). El curso de la misma varía entre pacientes y en el mismo paciente haciendo que su curso sea impredecible. En la mayoría de los pacientes la enfermedad se caracteriza por empezar con episodios de déficits neurológicos reversibles y posteriormente evoluciona hacia un deterioro progresivo en el tiempo.

Al ser la EM una enfermedad autoinmune, tiene una etiología compleja ya que diversos factores tanto genéticos como ambientales interactúan para el desarrollo de alteraciones inmunológicas y por ende el daño estructural mencionado anteriormente. Como en todas las enfermedades autoinmunes, hay un riesgo de que familiares de primer grado de un miembro afectado exhiban la enfermedad como puede que se presenten con otra patología autoinmune (2). De acuerdo con Kurtzke (3) la prevalencia de la EM es mayor (más de 30 por 100.000) en los países de ascendencia caucásica, es decir a mayor latitud, con una frecuencia menor alrededor de los trópicos (menor 5 por 100.000 habitantes). En Colombia el estudio de Sánchez y cols. (4). mostró la prevalencia en 4 regiones de Colombia, Risaralda, Santander, Caldas y Antioquia; la prevalencia no supera los 5 por 100.000 habitantes, siendo mayor para la región de Risaralda con 4.98 por 100.000 habitantes. En Bogotá Toro y cols. (5) se respeta ese mismo umbral con una prevalencia de 4.41 por 100.000 habitantes. En cuanto a la distribución por género, el doble de mujeres está afectado con una mayor frecuencia en adultos de 20 a 45 años de edad (1), aunque ocasionalmente se puede presentar fuera de este rango.

La enfermedad debuta como un síndrome clínico aislado, el cual se define como la primera expresión de una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, que típicamente puede ser una neuritis óptica, una mielitis parcial o un síndrome de tallo (6). Posteriormente, el diagnóstico de EM se puede realizar conforme hayan más recaídas, es decir, se hace con base en hallazgos clínicos y estos deben ser soportados con paraclínicos, como la resonancia magnética (RM) cerebral y examen del líquido cefalorraquídeo.

En la actualidad se reconocen cuatro subtipos de EM:

**Tipo recaída remisión:** La forma más común de la enfermedad ya que afecta aproximadamente a 85% de los pacientes con EM. Se caracteriza por episodios de empeoramiento de la enfermedad, recaídas, seguido de un periodo de remisión de la enfermedad en la que hay mejoría o incluso ausencia de los síntomas.

Tipo secundaria progresiva: puede desarrollarse en algunos pacientes con MS de tipo recaída remisión. En este subtipo el curso de la enfermedad continúa empeorando con presencia o no de episodios de remisión.

Tipo primaria progresiva: afecta aproximadamente a 10% de los pacientes con EM. Los pacientes que padecen de este subtipo experimentan un empeoramiento de la enfermedad continuo desde el inicio de la enfermedad.

Tipo progresiva recaída: afecta a menos del 5% de los pacientes con EM. Desde el inicio de los síntomas hay un empeoramiento progresivo con fases intermitentes de recaídas durante el curso de la enfermedad.

La definición de recaída es de vital importancia entonces para poder clasificar y tratar adecuadamente estos pacientes. Recaída se define como la aparición de síntomas y signos de disfunción neurológica central de más de 24 horas de duración atribuibles a EM en ausencia de fiebre con un periodo no menor a un mes entre otros episodios de recaída (7). El seguimiento de la discapacidad en la EM se hace con la escala propuesta por Kurtzke en 1983 en dónde se puntúa la discapacidad en 8 sistemas funcionales (8).

El tratamiento de la EM se divide en dos: el tratamiento modificador de la enfermedad y el tratamiento sintomático que se administra en caso de recaída. El tratamiento modificador de la enfermedad tiene como principal objetivo acortar las duraciones de las recaídas, disminuir su frecuencia y proveer alivio sintomático. Dentro de dicha categoría de medicamentos se encuentran 5 medicamentos aprobados por la FDA que son: interferón  $\beta$ , 1a y 1b, acetato de glatiramer, natalizumab, fingolimod y mitoxantrone. El INVIMA en Colombia ha aprobado todos menos el mitoxantrone.

## 1.2. Tecnologías en salud de interés

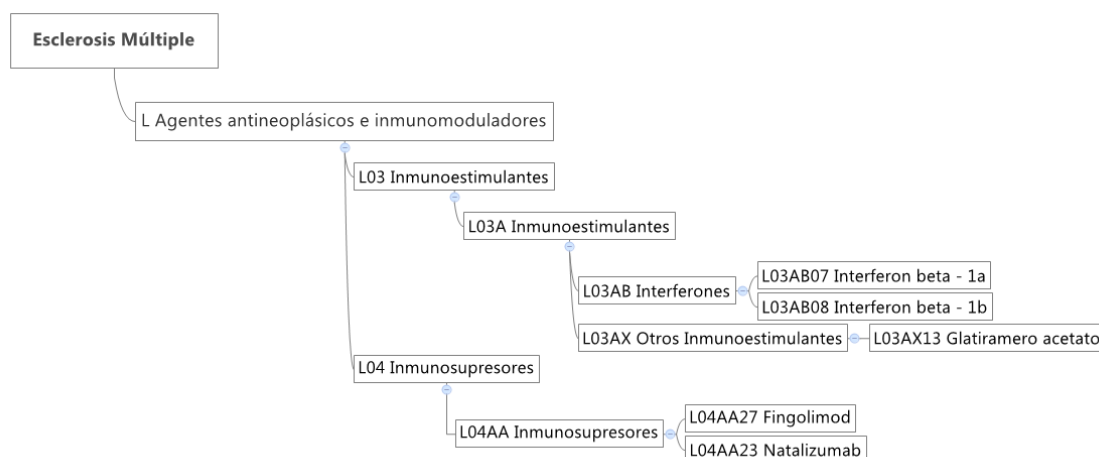
Dentro de las líneas de tratamiento de la esclerosis múltiple se encuentra la administración de agentes modificadores del curso de la enfermedad, orientados a disminuir la frecuencia o severidad de los brotes y a enlentecer el curso de la enfermedad.

El interferón  $\beta$ -1a, el  $\beta$ -1b, fingolimod, acetato de glatiramer y natalizumab están indicados en el tratamiento de la esclerosis múltiple para retardar la incapacidad física y disminuir las exacerbaciones clínicas (9).

### Código ATC

Los medicamentos empleados como agentes modificadores del curso de la esclerosis múltiple, pertenecen a varios subgrupos de los medicamentos inmunosupresores. A

continuación se describe la estructura de este grupo en relación a los principios activos incluidos en esta evaluación.



**Figura 1.** Descripción de los niveles ATC.

Al realizar la búsqueda en la base de datos de INVIMA de los registros sanitarios vigentes, se encontraron 7 para interferón beta 1 a ó b, 1 para glatiramero, 1 para fingolimod y 1 para natalizumab (Anexo 1).

Los interferones en su estado natural son glicoproteínas secretadas por células de vertebrados infectadas por virus. Después de unirse a receptores de superficie de otras células, los interferones se convierten en un estado antiviral, que impide la replicación de una amplia variedad de virus de ARNs y ADNs. Existen tres familias de interferones: tipo  $\alpha$  o interferón de leucocitos, el tipo  $\beta$  o interferón del fibroblasto (que son las células del tejido conectivo), esta familia está muy relacionada con la  $\alpha$  y el tipo  $\gamma$  o interferón del linfocito (células del sistema inmune). Los interferones  $\beta$  han sido empleados en el tratamiento de la esclerosis múltiple en brotes. El interferón  $\beta$  1-a recombinante es producido o por tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO-K1) (10, 11).

#### Interferon $\beta$ 1a recombinante (44 microgramos)

La dosis recomendada es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, de acuerdo al criterio del médico tratante.

Al iniciar el tratamiento la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia y disminuir la presencia de reacciones adversas. Antes de la



inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales.

Su uso no ha sido ampliamente estudiado en población pediátrica, por lo que no se puede recomendar una dosis pediátrica.

#### Interferon $\beta$ 1a recombinante (30 microgramos)

La dosis recomendada es 30 microgramos administrados en inyección intramuscular (IM) una vez por semana. Con el fin de disminuir los efectos adversos (pseudogripales), se recomienda aumentar  $\frac{1}{4}$  de dosis es decir 7,5mcg cada semana hasta alcanzar la dosis completa. Se aconseja el uso concomitante de un antipirético para disminuir los síntomas pseudogripales.

Su uso no ha sido ampliamente estudiado en población pediátrica, por lo que no se puede recomendar una dosis pediátrica.

Debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos o actuales, particularmente a aquellos con antecedentes de ideas suicidas. Se sabe que la depresión y la ideas suicidas se presentan con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el tratamiento con interferón. Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas.

No se debe iniciar el tratamiento en el embarazo. No administrar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón  $\beta$  recombinante o natural, a la albúmina humana o a cualquier excipiente. Así como tampoco en pacientes con depresión severa activa y/o ideas suicida.

Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y con crisis actuales. Se debe tener precaución y se debe vigilar estrechamente cuando se administre a pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y a aquellos pacientes con mielosupresión grave, debido a notificaciones de lesiones hepáticas en estudios posteriores a la comercialización.

Igualmente, se debe hacer vigilancia a pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia por el empeoramiento de su situación clínica durante el tratamiento debido a que los síntomas pseudogripales asociados al tratamiento pueden resultar estresantes para aquellos pacientes con una alteración cardíaca subyacente.

Se pueden presentar alteraciones en las pruebas analíticas por ello se recomienda llevar a cabo recuento leucocitario completo y diferencial, recuento de plaquetas y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática durante el tratamiento.

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos en el tratamiento con este medicamento, los anticuerpos de algunos de esos pacientes reducen la actividad del interferón beta-1a in vitro (anticuerpos neutralizantes). Los anticuerpos neutralizantes se asocian con una reducción de los efectos biológicos in vivo del medicamento y pueden estar potencialmente asociados con una reducción de la eficacia clínica. Se estima que la meseta de incidencia de formación de anticuerpos neutralizantes se alcanza después de 12 meses de tratamiento.

Debido a que se pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o empeoramiento de las existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad. Contiene alcohol bencílico.

#### Interferon $\beta$ 1b recombinante

El interferón  $\beta$  1b recombinante es obtenido por procesos de ingeniería genética a partir de una cepa de *Escherichia coli*.

La dosis recomendada es de 250 microgramos (8,0 millones de UI), administrada por vía subcutánea cada dos días. No se han realizado estudios clínicos o farmacocinéticos "formales" en niños y adolescentes, los datos publicados de seguridad en adolescentes (12 a 16 años) sugieren un perfil de seguridad similar al de niños y adultos.

Se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento, se debe comenzar con 62,5 microgramos por vía subcutánea en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 250 microgramos en días alternos, hasta alcanzar la dosis de 250mcg.

El tratamiento se debe suspender si el paciente no responde a éste y, por ejemplo, tiene lugar una progresión continua según la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EAED) durante 6 meses o requiere tratamiento adicional con hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) o corticoides en tres ocasiones, como mínimo, durante un período de un año a pesar del tratamiento.

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes. Sin embargo, los limitados datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en los adolescentes de 12 a 17 años tratados con 8,0 millones de UI por vía subcutánea en días alternos es similar al observado en los adultos.

Además de las advertencias anteriores se incluyen: trastornos del sistema inmunológico: La administración de citocinas a pacientes que presentan gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con síntomas parecidos al shock y desenlace fatal.

Se han observado casos raros de pancreatitis, asociada a menudo a hipertrigliceridemia.

### Glatiramero

El glatiramero es una mezcla de polímeros sintéticos de 4 aminoácidos naturales (l-alanina, l-ácido glutámico, l-lisina y l-tirosina, en proporción molecular de 4.2, 1.4, 3.4 y 1.0 respectivamente), con un peso molecular entre 4.700-13.000 daltons, antigénicamente similar a la proteína básica de la mielina.

El glatiramero actúa inhibiendo la respuesta inmune a la proteína básica de la mielina. En concreto induce la producción de células T supresoras de la reacción con el antígeno del tipo Th2 e interfiere con la activación de células T por competencia con la proteína básica de la mielina en el complejo mayor de histocompatibilidad responsable de la presentación antigénica. Está indicado en para reducir de la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios (es decir, que puedan caminar sin ayuda), con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), caracterizada por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante los dos años anteriores. No está indicado en EM progresiva primaria o secundaria (12).

La dosificación es 20mg/día inyectada vía subcutánea de forma indefinida. El uso en pacientes menores de 18 años, al igual que en ancianos no está recomendado, ya que la seguridad y eficacia del medicamento no han sido establecidas en esta población.

### Precauciones y advertencias

Inmediatamente después de la administración se puede presentar vasodilatación (rubefacción), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia, puede ocurrir a los pocos minutos de una inyección de copaxone. La mayoría de estos síntomas es de corta duración y remite espontáneamente sin secuelas. Raramente se han presentado reacciones anafilácticas o convulsiones.

### Natalizumab

El natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti- $\alpha$ 4-integrina producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante. Está indicado en pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o con acetato de glatiramer o Pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (13).

La dosis recomendada es de 300 mg de natalizumab cada cuatro semanas. Para su administración intravenosa se diluyen los 300 mg/15 ml en 100 ml de ClNa 0,9%. Una vez efectuada la dilución, la solución para perfusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar bajo observación durante la perfusión y una hora después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

Natalizumab presenta en general una buena tolerabilidad, sin embargo, se han descrito 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (2 ellos en pacientes con terapia combinada: natalizumab + IFN beta). Esto ha hecho que su autorización tanto por la FDA como por la EMEA, haya sido condicionada a seguimiento activo de farmacovigilancia, uno en EEUU y otro en Europa (estudio TYGRIS), para intentar evitar más casos de LMP y conocer mejor su perfil de efectos adversos.

Antes de iniciar el tratamiento se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de RM como referencia y repetir la resonancia una vez al año para actualizar dicha referencia. Se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de este medicamento, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con su uso.

Se han reportado reacciones a la perfusión, así como reacciones anafilácticas, e inmunogenicidad asociada a la disminución considerable de la eficacia y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

### Fingolimod

Esta indicado en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta. Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta o pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente 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 RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (14).

La dosis recomendada es una cápsula de 0,5 mg una vez al día. Puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante: 1 día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento o más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento o más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.

Si la interrupción del tratamiento es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito.

Las precauciones y contraindicaciones son: pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos). Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis). Procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales. Alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

El inicio del tratamiento produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente.

Puede causar edema macular (acumulación de líquido en la mácula, zona más sensible de la retina en el ojo), en el 0,3% de los tratados. Suele ocurrir a los 3-4 meses. Por ello se realiza valoración por oftalmólogo a los 3-4 meses, o si hubiese síntomas visuales. Si apareciera, se retiraría el fármaco, con lo que se consigue que revierta.

El tratamiento puede generar una elevación de enzimas hepáticas y reducción de linfocitos. Para su control se realizan análisis seriados.

Se ha descrito aumento de frecuencia de infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones graves por virus del herpes en dosis más altas. Antes de iniciar el fármaco el médico se asegura del estado de inmunidad que tiene el paciente frente al virus varicela Zoster, realizándose una analítica (serología), y en caso de no estar inmunizado (no haber estado previamente en contacto con el virus) se vacunaría al paciente.

## 2. Pregunta de evaluación

### 2.1. Formulación de la pregunta de evaluación

En adultos con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva, ¿cuál es la efectividad y seguridad del interferón  $\beta$ 1a, interferón  $\beta$ 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod comparados con placebo para la prevención de la progresión de la discapacidad?

<b>P</b>	Adultos con esclerosis múltiple tipo recaída-remisión o secundaria progresiva
<b>I</b>	Interferón $\beta$ (1a ó 1b), acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progresión de la discapacidad: cambio de 0.5 o 1 punto en la escala de discapacidad de Kurtze (DSS) o en su versión extendida (EDSS)</li> <li>Recaídas</li> <li>Eventos adversos</li> </ul>

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces.

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de la tecnología para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011), revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc), estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, y consulta con un experto temático (especialista clínico). No se identificaron otros comparadores relevantes para la evaluación.

### 3. Metodología

#### 3.1. Criterios de elegibilidad

##### 3.1.1. Criterios de inclusión

##### Población

Adultos con EM de tipo recaída remisión (relapsing-remitting) o secundaria progresiva.

##### Tecnologías de interés

- Acetato de glatiramer
- Interferón  $\beta$  (1a, 1a recombinante o 1b)
- Natalizumab
- Fingolimod

##### Comparador

Placebo.

##### Desenlaces

- Progresión de la discapacidad: cambio de 0.5 o 1 punto en la escala de discapacidad de Kurtze (DSS) o en su versión extendida (EDSS). Dicho cambio registrado al finalizar la exacerbación y confirmado seis meses después.
- Recaídas: aparición, o reaparición, aguda, o subaguda, de signos neurológicos y síntomas por lo menos de 24 horas de evolución, en ausencia de fiebre, infección o retiro concomitante de esteroides.
- Eventos adversos.

##### Tipo de estudios

- Revisiones sistemáticas de la literatura, con fecha de publicación igual o menor a tres años, que incluyan: ensayos controlados con asignación aleatoria o estudios cuasi-experimentales.
- En caso de no encontrar revisiones sistemáticas, ensayos controlados con asignación aleatoria.
- Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (15).

### 3.1.2. Criterios de exclusión

#### Población

Pacientes con síndrome clínico aislado o diagnóstico incompleto de EM.

#### Tipo de estudio

Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes a inglés y español.

### 3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (16). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

#### 3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)
- Trip Database (<http://www.tripdatabase.com/>)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta virtual con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron restringiendo a los artículos publicados en los últimos tres años y sin restricción de idioma.



### 3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los productores y comercializadores de las tecnologías de interés, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

### 3.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 1). Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas. Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (16) (Anexo 2).

### 3.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (JC/LP) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes en EndNote X6®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (JC) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo. El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 3 y 4 respectivamente.

### 3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios fue evaluada por un experto metodólogo (JC) de acuerdo con los criterios AMSTAR y Critical Appraisal Guide to a Multiple Treatment Comparison (16, 17) (Anexo 5).

### 3.6. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (JC), aplicando un formato estándar diseñado en Word® (Anexo 6). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

### 3.7. Síntesis de la evidencia

Para cada comparación y sus respectivos desenlaces (de seguridad y efectividad) se seleccionó el estudio que cumplió con los siguientes criterios: a) disponibilidad de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza, con análisis pragmáticos "Intención a Tratar"), b) evidencia de alta calidad, c) no importante heterogeneidad clínica, estadística y metodológica y d) precisión del tamaño del efecto.

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda de evidencia

En el Anexo 2 se detallan los resultados de las búsquedas.

### 4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

El diagrama de flujo PRISMA se presenta en el Anexo 3. En los Anexos 4 y 5 se provee el listado de los estudios incluidos y excluidos, respectivamente.

### 4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios se presenta en los Anexos 6 y 7.

### 4.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 8.

### 4.5. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 3 estudios de alta calidad: Filippini y cols. (18), Pucci y cols. (19), Qizilbash y cols. (20), y un estudio de moderada calidad: Zintzaras y cols. (21) (Anexo 5).

#### 4.5.1. Efectividad

##### Recaída a los 12 meses

Natalizumab es más efectivo que placebo (1 estudio, 942 pacientes, OR: 0.38, IC 95%: 0.28, 0.51), al igual que interferón  $\beta$  1a (44 mcgs) (2 estudios, 853 pacientes, OR: 0.59, IC 95%: 0.43, 0.81) y acetato de glatiramer (2 estudios, 289 pacientes, OR: 0.59, IC 95%: 0.37, 0.93). En el metanálisis en red no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos de interés contra placebo (18). Más información en el Cuadro 1.

##### Recaída a los 24 meses

El riesgo de recaídas a los 24 meses en comparación con placebo, fue menor con natalizumab (1 estudio, 942 pacientes, OR: 0.32, IC 95%: 0.24, 0.43), al igual que con interferón  $\beta$  1a (44 mcgs) (1 estudio, 560 pacientes, OR: 0.45, IC 95%: 0.28, 0.71) e interferón  $\beta$  1b (1 estudio, 372 pacientes, OR: 0.55, IC 95%: 0.31, 0.99). El metanálisis en red (todos los tratamientos versus placebo) muestra un mayor efecto protector para las

recaídas a los 24 meses con natalizumab (OR: 0.31, Intervalo de Credibilidad - ICr 95%: 0.19, 0.55), interferón  $\beta$  1a (44 mcgs) (OR: 0.46, ICr 95%: 0.25, 0.71), acetato de glatiramer (OR: 0.5, ICr 95%: 0.29, 0.71) e interferón  $\beta$  1b (OR: 0.50, ICr 95%: 0.31, 0.82) (18). Más información en el Cuadro 1.

#### Progresión de la discapacidad a los 24 meses

En comparación con placebo, natalizumab redujo la progresión de la discapacidad (1 estudio, 924 pacientes, OR: 0.56, IC 95%: 0.42, 0.74), al igual que interferón  $\beta$  1a (44 mcgs) (1 estudio, 560 pacientes, OR: 0.65, IC 95%: 0.45, 0.93). En el metanálisis en red, acetato de glatiramer fue el único medicamento que redujo la progresión de la discapacidad (OR: 0.52, ICr 95%: 0.28, 0.88) comparado contra placebo (18). Más información en el Cuadro 1.

Fingolimod aumenta el número de pacientes libres de recaídas (número de estudios no reportado, 843 pacientes, OR: 2.85, IC 95%: 2.15, 3.78) y el número de pacientes sin progresión de la enfermedad (número de estudios no reportado, 843 pacientes, OR: 1.49, IC 95%: 1.06, 2.08) (21).

**Cuadro 1.** Efectividad de interferón  $\beta$  (1a y 1b), natalizumab, fingolimod y acetato de glatiramer *versus* placebo.

Estudio	Intervención (No. de eventos/No. de pacientes)	Comparador (No. de eventos/No. de pacientes)	Efecto	
			Odds Ratio (OR)	IC 95% (Intervalos de confianza)
Filippini 2013 (18)	Recaída a los 12 meses			
	IFN B 1b: 8/18	placebo: 4/7	0.6	(0.1, 3.49)
	IFN B 1a (30 mcgs): 88/158	placebo: 91/143	0.72	(0.45, 1.14)
	IFN B 1a (44 mcgs): 356/556	placebo: 213/287	0.59	(0.43, 0.81)
	glatiramer: 60/114	placebo: 80/145	0.59	(0.37, 0.93)
	natalizumab: 126/667	placebo: 126/315	0.38	(0.28, 0.51)
Filippini 2013 (18)	Recaída a los 24 meses			
	IFN B 1 b: 190/249	placebo: 105/123	0.55	(0.31, 0.99)
	IFN B 1a (30 mcgs): 127/158	placebo: 119/143	0.83	(0.46, 1.49)
	IFN B 1a (44 mcgs): 268/373	placebo: 159/187	0.45	(0.28, 0.71)
	glatiramer: 84/125	placebo: 111/151	0.49	(0.18, 1.36)
	natalizumab: 225/627	placebo: 200/315	0.32	(0.24, 0.43)
Filippini 2013 (18)	Progresión de la enfermedad a los 24 meses			
	IFN B 1b: 83/249	placebo: 42/123	0.96	(0.61, 1.52)
	IFN B 1a (30 mcgs): 91/158	placebo: 85/143	0.93	(0.59, 1.47)
	IFN B 1a (44 mcgs): 120/373	placebo: 79/187	0.65	(0.45, 0.93)
	glatiramer: 27/125	placebo: 27/125	0.50	(0.14, 1.74)
	natalizumab: 206/627	placebo: 147/315	0.56	(0.42, 0.74)

#### 4.5.2. Seguridad

En cuanto a eventos adversos serios, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre todos los tratamientos de interés y placebo (18, 19, 21).

Comparado contra placebo, natalizumab tiene un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y de infusión (1 estudio, 939 pacientes, RR: 1.34, IC 95%: 1.01, 1.77), también de vaginitis (1 estudio, 939 pacientes, RR: 1.65, IC 95%: 1.01, 2.71) y problemas menstruales (1 estudio, 939 pacientes, RR: 1.89, IC 95%: 1.09, 3.29) (19).

No se reportan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos no serios entre acetato de glatiramer y placebo (20).

El número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a otros eventos adversos fue más frecuente en el grupo que recibía tratamiento comparado con placebo (interferones: 10 estudios, 3711 pacientes, OR: 3.08, IC 95%: 2.23, 4.26 y acetato de

glatiramer: 4 estudios, 1096 pacientes, OR: 3.48, IC 95%: 1.55, 7.84). El metanálisis en red no mostró diferencias estadísticamente significativas para todos los medicamentos de interés versus placebo (18).

## 5. Discusión

Se presenta la evaluación de cuatro tecnologías para EM: interferón 1a y 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod.

Para interferón, la revisión Cochrane de Filippini y cols. (18) , demostró que el interferón  $\beta$ 1a (44 mcgs) disminuía los pacientes con recaídas y con progresión de la enfermedad, caso contrario para el otro tipo de interferón  $\beta$ 1a (30 mcgs) el cual no tuvo resultados significativos. Solo el interferón  $\beta$ 1b disminuyó el número de pacientes con recaídas a los 24 meses. Estos resultados son apoyados por el estudio de Zintzaras y cols. (21) ya que se encontró una medida de asociación más fuerte para el interferón  $\beta$  1a de administración subcutánea (44 mcgs), luego para el interferón tipo 1b y por último el interferón  $\beta$ 1a con aplicación intramuscular (30 mcgs).

El acetato de glatiramer, tiene evidencia favorable para evitar las recaídas a 12 meses según lo reportado por Filippini y cols (18).

Por otro lado, fingolimod es una tecnología recientemente aprobada por la FDA (2010) y por distintos países. En esta evaluación se encontró una efectividad superior del fingolimod comparada contra placebo para evitar las recaídas y la progresión de la enfermedad (21).

Para natalizumab, la evidencia identificada muestra una consistencia de los resultados a través de los estudios evidenciando una mayor efectividad de natalizumab versus placebo para prevenir recaídas a 12 y 24 meses y para evitar la progresión de la enfermedad a 24 meses. Tres metanálisis soportan estos resultados significativos con OR entre 0.32 a 0.56. Esto hace ver que esta tecnología es bastante efectiva en pacientes con EM tipo recaída remisión y es importante tener en cuenta que comparativamente es más reciente que el interferón y el glatiramer.

No obstante, el perfil de seguridad de los medicamentos es fundamental a la hora de escoger la terapia indicada. Los medicamentos no se asocian con eventos adversos serios. En la evidencia hallada para natalizumab era esperable que hubiera un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y reacciones post infusión que con placebo, como se demostró en el artículo de Pucci y cols. Llama la atención que ninguno de los estudios haya reportado incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva para este último medicamento, debido a que es un evento adverso grave de la terapia y razón por la cual se deja como terapia de segunda línea (1, 7).

Se observó variabilidad entre estudios para la definición de los desenlaces. Un ejemplo es el estudio de Filippini y cols. (18), el cual los autores usaron la definición de eventos adversos serios según haya sido definida por los autores en los estudios primarios ya que

en muchos no fue definida o no fue establecida claramente. En este estudio se incluyó 20 ensayos clínicos en los cuales se monitorizaron activamente los eventos adversos serios, pero sólo uno reportó adecuadamente en cómo se definió este desenlace. También ocurrió que desenlaces similares se midieron en distinto tiempo (6 meses, 12 meses, 24 meses) y por ende un análisis ideal de los datos no fuese factible. El tiempo de seguimiento en los estudios disponibles es muy corto para una patología crónica como la EM, siendo necesario contar con ensayos clínicos que evalúen los efectos a largo plazo de las inmunoterapias en pacientes con esta condición clínica. Así mismo, debe considerarse que el tratamiento inmunológico de pacientes con EM es afectado por múltiples factores. En el caso de la terapia biológica se ha documentado que pueden inducir la producción de anticuerpos contra el medicamento (22, 23). El grado de formación de anticuerpos varía por tratamiento, debido a la inmunogenicidad y a otros factores. La inmunogenicidad puede conllevar a la reducción de la eficacia del tratamiento, neutralización de la proteína nativa y potencialmente, efectos adversos severos (23).

De las cuatro revisiones encontradas, tres fueron evaluadas como de alta calidad (Filippini, Qizilbash, Pucci). De éstas, la más reciente es aquella elaborada por Filippini y cols. Incluía resultados de los estudios de Pucci y cols. y Zintzaras y cols., por lo que se tomó este estudio como referente.



## 6. Conclusiones

En términos de efecto protector contra la presencia de recaídas y progresión de la enfermedad, interferón  $\beta$ 1a (44 mcgs), interferón  $\beta$ 1b, natalizumab y fingolimod, son más efectivos que placebo a los 12 y a los 24 meses. El interferón  $\beta$ 1a (30 mcgs) en comparación con placebo no mostró diferencias en efectividad.

Natalizumab, fingolimod, acetato de glatiramer e interferón  $\beta$ 1a tienen seguridad similar frente a placebo. En la evidencia no se encontraron datos de seguridad para fingolimod.

## Referencias bibliográficas

1. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. P T. 2012;37(3):175-84.
2. Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2013;11:73.
3. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 1975;51(2):137-57.
4. Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos M, Jiménez-Ramírez I, Jiménez ME, Leon-Sarmiento FE, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. RevNeurol. 2000;31(12):1101-3.
5. Toro J, Sarmiento OL, Diaz del Castillo A, Satizabal CL, Ramirez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogota, Colombia. Neuroepidemiology. 2007;28(1):33-8.
6. Wingerchuk DM. Current evidence and therapeutic strategies for multiple sclerosis. Seminars in neurology. 2008;28(1):56-68.
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology. 2011;69(2):292-302.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
9. Roselli D, Ariza JG, Acosta T, Rueda JD. Análisis de impacto presupuestal de la introducción de fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple en Colombia. Acta Neurol Colomb. 2013;28(1):4-10.
10. EMA. Ficha técnica del Producto - Avonex Interferón B 1a. European Medicines Agency2013.
11. EMA. Ficha técnica del producto Rebif- Interferón b 1a recombinante. European Medicines Agency2013.
12. AEPM. Ficha Técnica del Producto - Copaxone Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios2007 [cited 2013 31 de octubre de 2013]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64205&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

13. EMA. Ficha Técnica de las características del producto -Tysabri European Medicines Agency2013 [cited 8 de noviembre de 2011]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human\\_med\\_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
14. EMA. Ficha Técnica del Producto - Gilenya 2013: 2013; 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human\\_med\\_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
15. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
16. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1-34.
17. Mills E, Ioannidis J, Thorlund K, Schunemann H, Puhan M, Guyatt G. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;308(12):1246-53.
18. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/abstract>.
19. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(10):CD007621.
20. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de La Rosa R. Benefit-Risk Analysis of Glatiramer Acetate for Relapsing-Remitting and Clinically Isolated Syndrome Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(1):159-76.e5.
21. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(4):857-69.e9.
22. Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S, Link H. Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN-beta) antibodies. A comparison between IFN-beta-1a and IFN-beta-1b treatment in multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2000;7(1):27-34.

23. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1996;47(4):889-94.

## Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes.

	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2007M- 006284 R1	BETAFERON.	Forma farmacéutica: Polvos Concentración : 0,25mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja 1 y 15 viales	ESCLEROSIS MULTIPLE.	BAYER PHARMA A.G.
2	INVIMA 2009 M- 012669- R1	REBIF 22MCG/ 0.5ML SOLUCION INYECTABLE	Forma farmacéutica: Polvo Concentración : 44mcg Vía de administración: Presentación Caja por 1, 3 y 12 viales	INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE REMINETE CON UN EDSS (EXPANDY DISABLY SATTUS SCALE) ENTRE O Y 50 PARA REDUCIR EL NUMERO DE SEVRIDAD DE LAS EXACERBACIONES CLINICAS, REDUCIR LA PROGRESION DE LAS DISCAPACIDAD FISICA, REDUCIR LOS REQUERIMIENTOS DE ESTEROIDES Y REDUCIR ELNUMERO DE HOSPITALIZACION PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE	SERONO DE COLOMBIA S.A.
3	INVIMA 2008 M- 007522 R1	REBIF 11 MCG (3MUI)	Forma farmacéutica: Polvo Concentración : 44mcg Vía de administración: SC Presentación Caja por 1, 3 y 12 viales	INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE REMINETE CON UN EDSS (EXPANDY DISABLY SATTUS SCALE) ENTRE O Y 50 PARA REDUCIR EL NUMERO DE SEVRIDAD DE LAS EXACERBACIONES CLINICAS, REDUCIR LA PROGRESION DE LAS DISCAPACIDAD FISICA, REDUCIR LOS REQUERIMIENTOS DE ESTEROIDES Y REDUCIR ELNUMERO DE HOSPITALIZACION PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE	SERONO DE COLOMBIA S.A.

Registro sanitario		Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
4	INVIMA 2007M-0007304	AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA	Forma farmacéutica: Polvos Concentración :30mcg Vía de administración: IM Presentación: ESTUCHE X 4 KITS C/U FORMADO POR UN VIAL, DE VIDRIO TIPO I, POR 30 MCG, JERINGA PRECARGADA CON 1 ML DE SOLVENTE, AGUJA Y 2 TORUNDAS	PARA EL TRATAMIENTO DE LAS RECAIDAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE FORMA DE RETARDAR LA PROGRESIÓN DE INCAPACIDAD FÍSICA Y DISMINUIR LA FRECUENCIA DE LAS EXACERBACIONES CLÍNICAS. LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA CRÓNICA NO HA SIDO EVALUADA. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ANTECEDENTES DE UN EPISODIO CLÍNICO DE DESMIELINIZACIÓN Y HALLAZGOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA CONCLUSIVOS DE ESCLEROSIS MULTIPLE.	ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S A
5	INVIMA 2009 M-013256 R1	REBIF® 44 MCG/0.5ML SOLUCION INYECTABLE	Forma farmacéutica: Polvo Concentración : 44mcg Vía de administración: Presentación: Caja por 1, 3 y 12 viales	INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE REMINETE CON UN EDSS (EXPANDY DISABLY SATTUS SCALE) ENTRE 0 Y 50 PARA REDUCIR EL NUMERO DE SEVRIDAD DE LAS EXACERBACIONES CLINICAS, REDUCIR LA PROGRESION DE LAS DISCAPACIDAD FISICA, REDUCIR LOS REQUERIMIENTOS DE ESTEROIDES Y REDUCIR ELNUMERO DE HOSPITALIZACION PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE	SERONO DE COLOMBIA S.A.
6	INVIMA 2010M-0010711	REBIF ® 44 MCG / 0.5 ML MULTIDOSIS	Forma farmacéutica: Polvo Concentración : 44mcg Vía de administración: SC Presentación: Caja por 1, 3 y 12 viales	INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE REMINETE CON UN EDSS (EXPANDY DISABLY SATTUS SCALE) ENTRE 0 Y 50 PARA REDUCIR EL NUMERO DE SEVRIDAD DE LAS EXACERBACIONES CLINICAS, REDUCIR LA PROGRESION DE LAS DISCAPACIDAD FISICA, REDUCIR LOS REQUERIMIENTOS DE ESTEROIDES Y REDUCIR ELNUMERO DE HOSPITALIZACION PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE	SERONO DE COLOMBIA S.A.

	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
7	INVIMA 2010M- 0010796	TYSABRI® (Natalizumab)	Forma farmacéutica: Solución Concentración : 300mg Vía de administración: IV Presentación: Caja con 10, 30, 60 y 100 tabletas	TYSABRI ESTÁ INDICADO COMO UNA TERAPIA MODIFICADORA PARA ENFERMEDAD ÚNICA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE ALTAMENTE ACTIVA RECAÍDA Y REMITENTE PARA LOS SIGUIENTES GRUPOS DE PACIENTES: PACIENTES CON UNA ALTA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD A PESAR DEL TRATAMIENTO CON UN BETA-INTERFERÓN. PACIENTES CON UNA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RÁPIDAMENTE EVOLUTIVA REMITENTE. • PACIENTES CON UNA ALTA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD A PESAR DEL TRATAMIENTO CON UN BETA-INTERFERÓN. • PACIENTES CON UNA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RÁPIDAMENTE EVOLUTIVA	ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED.
8	INVIMA 2008M- 0008689	COPAXONE® (Glatiramero)	Forma farmacéutica: Solución Concentración : 300mg Vía de administración: IV Presentación: CAJA POR 28 JERINGAS PRELLENADAS	ACTA 17/2009 (3.3.1) ADICIONÓ INDICAC (2° PARRAFO) REDUCCION DE LA FRECUENCIA DE RECAIDA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ESCLEROSIS MULTIPLE REMITENTE RECURRENTE, CARACTERIZADO POR LO MENOS POR UNA RECAIDA CLINICA EN LOS DOS AÑOS PREVIOS. TRATAMIENTO DE PACIENTES QUE PRESENTAN SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (CIS O SCA) Y LESIONES EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA ALTAMENTE SUGESTIVAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE, QUE SE CONSIDERA PRESENTAN ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ESCLEROSIS MÚLTIPLE CLÍNICAMENTE DEFINIDA (EMCD), LUEGO DE DESCARTAR OTRAS ENTIDADES QUE PUEDAN EXPLICAR LA SINTOMATOLOGÍA. ADICIONALMENTE, DEBE AJUSTAR LAS INDICACIONES DEL INSERTO DE ACUERDO A LAS ACEPTADAS POR ESTA SALA."	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
9	INVIMA 2011M- 0012592	GILENYA® (Fingolimod)	Forma farmacéutica: Cápsula dura Concentración : 0.5mg Vía de administración: IV Presentación: CAJA POR 14, 28, y 89 cápsulas	GILENYA® ESTÁ INDICADO COMO ALTERNATIVO DEL MANEJO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECIDIVANTE REMITENTE.	NOVARTIS PHARMA A.G.



## Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Bases de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> <li>MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>MEDLINE Daily Update</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro de alta especificidad para revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>exp multiple sclerosis/ (44528)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis).tw. (49801)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"/ (1304)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 chronic adj5 progressive).tw. (345)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 secondary adj5 progressive).tw. (512)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"/ (3480)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 relapsing-Remitting).tw. (2327)</li> <li>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (57412)</li> <li>copolymer-1.tw. (199)</li> <li>(glatiramer adj5 acetate).tw. (1035)</li> <li>9 or 10</li> <li>exp placebos/ (33749)</li> <li>placebo\$.tw. (168776)</li> <li>12 or 13 (182171)</li> <li>8 and 11 and 14 (125)</li> <li>limit 15 to (yr="2010 - 2013" and "reviews (maximizes specificity)")</li> </ol>
<b># de referencias identificadas</b>	8
<b># de referencias sin duplicados</b>	5

Reporte de búsqueda electrónica #2	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	EMBASE.com
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro para revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas y meta análisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1 'multiple sclerosis'/exp (73841) 2 (multiple NEAR/5 sclerosis):ab,ti (62210) 3 #1 OR #2 (79775) 4 'placebo'/exp (240231) 5 placebo:ab,ti (192580) 6 #4 OR #5 (315958) 7 'glatiramer'/exp (4628) 8 glatiramer:ab,ti (1605) 9 'copolymer 1':ab,ti (232) 10 #7 OR #8 OR #9 (4760) 11 #3 AND #6 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (13)
<b># de referencias identificadas</b>	13
<b># de referencias sin duplicados</b>	13

Reporte de búsqueda electrónica #3	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Revisiones Cochrane u otras revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] (1674) 2 multiple sclerosis:ti,ab,kw (3144) 3 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive](140) 4 multiple near/5 sclerosis near/5 chronic near/5 progressive:ti,ab,kw (215) 5 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] (352) 6 multiple near/5 sclerosis near/5 primary near/5 progressive:ti,ab,kw (47) 7 multiple near/5 sclerosis near/5 relapsing near/5 remitting:ti,ab,kw (697) 8 {or 1-7} (3148) 9 MeSH descriptor: [placebos] (21296) 10 placebos:ti,ab,kw (135458) 11 #9 or #10 (135458) 12 copolymer 1:ti,ab,kw (173) 13 (glatiramer near/5 acetate):ti,ab,kw (145) 14 #12 or #13 (309) 15 #8 and #11 and #14 from 2010 to 2013 (5)
<b># de referencias identificadas</b>	5
<b># de referencias sin duplicados</b>	5

Reporte de búsqueda electrónica #4	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Bases de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> <li>MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>MEDLINE Daily Update</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro de alta especificidad para revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>exp multiple sclerosis/ (44528)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis).tw. (49801)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"/ (1304)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 chronic adj5 progressive).tw. (345)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 secondary adj5 progressive).tw. (512)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"/ (3480)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 relapsing-Remitting).tw. (2327)</li> <li>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (57412)</li> <li>exp Interferon-beta/ (7748)</li> <li>(Interferón adj5 beta).tw. (9350)</li> <li>(Interferón adj5 beta-1a).tw. (696)</li> <li>(Interferón adj5 beta-1b).tw. (519)</li> <li>(Interferón adj5 beta-1a-Fc adj5 fusion adj5 protein).tw. (1)</li> <li>9 or 10 or 11 or 12 or 13 (12868)</li> <li>exp placebos/ (33749)</li> <li>placebo\$.tw. (168776)</li> <li>15 or 16 (182171)</li> <li>8 and 14 and 17 (354)</li> <li>limit 18 to (yr="2010 - 2013"and"reviews (maximizes specificity)") (24)</li> </ol>
<b># de referencias identificadas</b>	24
<b># de referencias sin duplicados</b>	16

Reporte de búsqueda electrónica #5	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	EMBASE.com
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro para revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas y meta análisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>1 'multiple sclerosis'/exp (73841)</p> <p>2 (multiple NEAR/5 sclerosis):ab,ti (62210)</p> <p>3 #1 OR #2 (79775)</p> <p>4 'placebo'/exp (240231)</p> <p>5 placebo:ab,ti (192580)</p> <p>6 #4 OR #5 (315958)</p> <p>7 'beta1 Interferón'/exp (510)</p> <p>8 (beta1 NEAR/5 interferon):ab,ti (23)</p> <p>9 'beta1a interferon/exp (4887)</p> <p>10 (beta1a NEAR/5 interferon):ab,ti (28)</p> <p>11 'interferon beta serine'/exp (3783)</p> <p>12 interferon:ab,ti AND beta:ab,ti AND serine:ab,ti (48)</p> <p>13 'beta 1b' (643)</p> <p>14 'recombinant beta interferon'/exp (915)</p> <p>15 recombinant:ab,ti AND beta:ab,ti AND interferon:ab,ti (701)</p> <p>16 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 (7955)</p> <p>17 #3 AND #6 AND #16 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (13)</p>
<b># de referencias identificadas</b>	13
<b># de referencias sin duplicados</b>	13

Reporte de búsqueda electrónica #6	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Revisiones Cochrane u otras revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] (1674)</p> <p>2 multiple sclerosis:ti,ab,kw (3144)</p> <p>3 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive](140)</p> <p>4 multiple near/5 sclerosis near/5 chronic near/5 progressive:ti,ab,kw (215)</p> <p>5 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] (352)</p> <p>6 multiple near/5 sclerosis near/5 primary near/5 progressive:ti,ab,kw (47)</p> <p>7 multiple near/5 sclerosis near/5 relapsing near/5 remitting:ti,ab,kw (697)</p> <p>8 {or 1-7} (3148)</p> <p>9 MeSH descriptor: [placebos] (21296)</p> <p>10 placebos:ti,ab,kw (135458)</p> <p>11 #9 or #10 (135458)</p> <p>12 MeSH descriptor: [Interferón-beta] (480)</p> <p>13 interferon near/5 beta:ti,ab,kw (898)</p> <p>14 interferon near/5 beta-1*:ti,ab,kw (812)</p> <p>15 (interferon near/5 beta-1a-Fc near/5 fusion near/5 protein):ti,ab,kw (0)</p> <p>16 (recombinant near/5 interferon near/5 beta-1a):ti,ab,kw (24)</p> <p>17 (1-16) (898)</p> <p>15 #8 and #11 and #17 from 2010 to 2013 (6)</p>
<b># de referencias identificadas</b>	6
<b># de referencias sin duplicados</b>	6

Reporte de búsqueda electrónica #7	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Bases de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> <li>MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>MEDLINE Daily Update</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro de alta especificidad para revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>exp multiple sclerosis/ (44528)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis).tw. (49801)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"/ (1304)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 chronic adj5 progressive).tw. (345)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 secondary adj5 progressive).tw. (512)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"/ (3480)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 relapsing-Remitting).tw. (2327)</li> <li>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (57412)</li> <li>natalizumab.tw. (1068)</li> <li>exp placebos/ (33749)</li> <li>placebo\$.tw. (168776)</li> <li>10 or 11 (182363)</li> <li>8 and 9 and 12 (69)</li> <li>limit 13 to (yr="2010 - 2013"and"reviews (maximizes specificity)") (5)</li> </ol>
<b># de referencias identificadas</b>	5
<b># de referencias sin duplicados</b>	4

Reporte de búsqueda electrónica #8	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	EMBASE.com
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro para revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas y meta análisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1 'multiple sclerosis'/exp (73841) 2 (multiple NEAR/5 sclerosis):ab,ti (62210) 3 #1 OR #2 (79775) 4 'placebo'/exp (240231) 5 placebo:ab,ti (192580) 6 #4 OR #5 (315958) 7 'natalizumab'/exp (4492) 8 natalizumab:ab,ti (1885) 9 #7 OR #8 (4575) 10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (12)
<b># de referencias identificadas</b>	12
<b># de referencias sin duplicados</b>	12



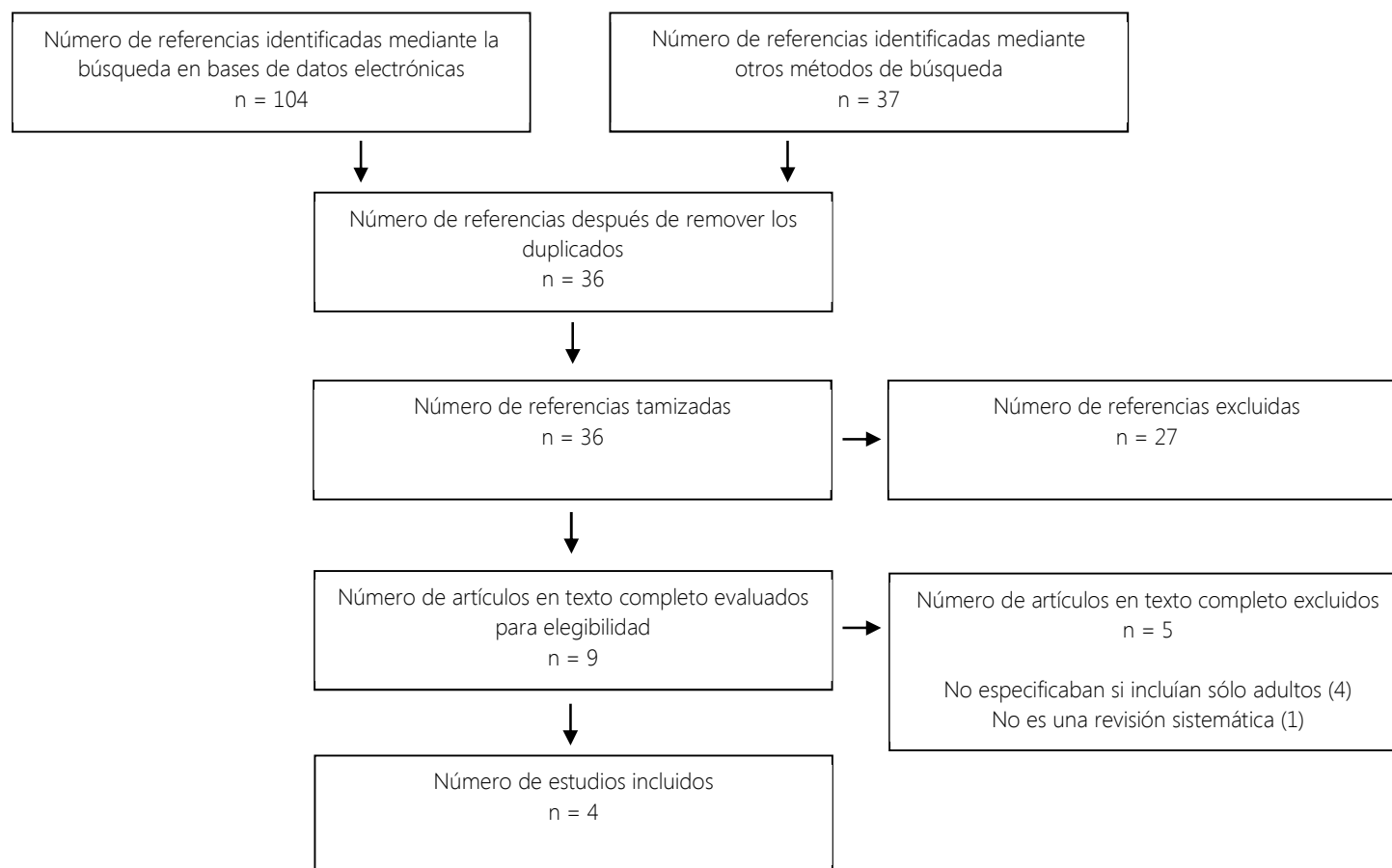
Reporte de búsqueda electrónica #9	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Revisiones Cochrane u otras revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] (1674) 2 multiple sclerosis:ti,ab,kw (3144) 3 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive](140) 4 multiple near/5 sclerosis near/5 chronic near/5 progressive:ti,ab,kw (215) 5 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] (352) 6 multiple near/5 sclerosis near/5 primary near/5 progressive:ti,ab,kw (47) 7 multiple near/5 sclerosis near/5 relapsing near/5 remitting:ti,ab,kw (697) 8 {or 1-7} (3148) 9 MeSH descriptor: [placebos] (21296) 10 placebos:ti,ab,kw (135458) 11 #9 or #10 (135458) 12 natalizumab:ti,ab,kw (92) 13 8 and 11 and 12 from 2010 to 2013 (4)
<b># de referencias identificadas</b>	4
<b># de referencias sin duplicados</b>	4

Reporte de búsqueda electrónica #10	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Bases de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> <li>MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>MEDLINE Daily Update</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro de alta especificidad para revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>exp multiple sclerosis/ (44528)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis).tw. (49801)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"/ (1304)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 chronic adj5 progressive).tw. (345)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 secondary adj5 progressive).tw. (512)</li> <li>exp "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"/ (3480)</li> <li>(multiple adj5 sclerosis adj5 relapsing-Remitting).tw. (2327)</li> <li>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (57412)</li> <li>ingolimod.tw. (487)</li> <li>exp placebos/ (33752)</li> <li>placebo\$.tw. (168968)</li> <li>10 or 11 (182363)</li> <li>8 and 9 and 12 (46)</li> <li>limit 13 to (yr="2010 - 2013"and"reviews (maximizes specificity)") (6)</li> </ol>
<b># de referencias identificadas</b>	6
<b># de referencias sin duplicados</b>	6

Reporte de búsqueda electrónica #11	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	EMBASE.com
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Filtro para revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas y meta análisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1 'multiple sclerosis'/exp (73841) 2 (multiple NEAR/5 sclerosis):ab,ti (62210) 3 #1 OR #2 (79775) 4 'placebo'/exp (240231) 5 placebo:ab,ti (192580) 6 #4 OR #5 (315958) 7 'fingolimod'/exp (3242) 8 fingolimod:ab,ti (781) 9 #7 OR #8 (3279) 10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (6)
<b># de referencias identificadas</b>	6
<b># de referencias sin duplicados</b>	6

Reporte de búsqueda electrónica #12	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/07/2013
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2010-2013
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Revisiones Cochrane u otras revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] (1674) 2 multiple sclerosis:ti,ab,kw (3144) 3 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive](140) 4 multiple near/5 sclerosis near/5 chronic near/5 progressive:ti,ab,kw (215) 5 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] (352) 6 multiple near/5 sclerosis near/5 primary near/5 progressive:ti,ab,kw (47) 7 multiple near/5 sclerosis near/5 relapsing near/5 remitting:ti,ab,kw (697) 8 {or 1-7} (3148) 9 MeSH descriptor: [placebos] (21296) 10 placebos:ti,ab,kw (135458) 11 #9 or #10 (135458) 12 fingolimod:ti,ab,kw (52) 13 8 and 11 and 12 from 2010 to 2013 (2)
<b># de referencias identificadas</b>	2
<b># de referencias sin duplicados</b>	2

**Anexo 3.** Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



**Anexo 4.** Listado de estudios incluidos.

Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, y cols. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2013.

Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, y cols. natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2011.

Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. Clinical Therapeutics. 2012;34(4):857-69.e9.

Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de La Rosa R. Benefit-Risk Analysis of glatiramer Acetate for Relapsing-Remitting and Clinically Isolated Syndrome Multiple Sclerosis. Clinical Therapeutics. 2012;34(1):159-76.e5.

**Anexo 5.** Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Apr;68(4):441-8.

La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, y cols. Interferón beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2012; (1).

Razón: no especificaban si incluían a solamente adultos.

La Mantia L, Munari LM, Lovati R. glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(5):CD004678.

Razón: no especificaban si incluían a solamente adultos.

Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of Interferón- in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clinical Therapeutics.* 2010 Oct;32(11):1871-88.

Razón: no especificaban si incluían a solamente adultos.

Singer B, Ross AP, Tobias K. Oral fingolimod for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Int J Clin Pract.* 2011 Aug;65(8):887-95.

Razón: no es una revisión sistemática.

**Anexo 6.** Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

Criterio	Pucci 2011 (19)	Qizilbash 2012 (20)
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	Si	NA
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	NA	No



Criterio	Pucci 2011 (19)	Qizilbash 2012 (20)
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, $I^2$ ). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Si	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Si	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si	Si
Calidad global†	9	8

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Anexo 7.** Calidad de los metanálisis en red incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterios		Filippini 2013 (18)	Zintzaras2012 (21)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	Si	NA
	¿Las medidas de resultados son descritas?	Si	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis	Si	NA
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	Si	No
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Datos de estudios individuales? ¿Red de estudios?	Si	NA
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo?	Si	NA
	¿Los modelos competidores son comparables?	Si	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No	No
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco	Si	Si
Calidad global		9/10	4/10

NA: no aplica.

## Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

Filippini 2013 (18)	
<b>Tipo de revisión</b>	Meta-análisis
<b>Población</b>	Adultos con diagnóstico de EM
<b>Comparaciones (intervención versus comparador)</b>	Interferones beta, acetato de glatiramer, natalizumab o fingolimod Vs placebo
<b>Desenlaces (método/técnica de evaluación)</b>	Recaídas a 12 y a 24 meses. Progresión de la enfermedad a 12 y a 24 meses, eventos adversos
<b>Diseño de los estudios incluidos</b>	RCTs/Meta-análisis
<b>Bases de datos consultadas</b>	Medline, Embase, Cochrane library, FDA
<b>Fuentes de literatura gris</b>	No
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/2012
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Desde su creación hasta 02/2012
<b>Restricciones de lenguaje</b>	No
<b>Otros límites empleados</b>	No
<b>Número de estudios incluidos, relevantes para la evaluación (por desenlace)</b>	44
<b>Subgrupos</b>	Tipo de EM, Dosis de medicamento
<b>Fuente de financiación</b>	Ministerio de Salud Italiano
<b>Conclusiones</b>	Mayor eficacia de las terapias, sin una mayor frecuencia estadísticamente significativa de eventos adversos, pero sí de retiro del tratamiento debido a estos eventos adversos.

Pucci 2011 (19)	
<b>Tipo de revisión</b>	Meta-análisis
<b>Población</b>	Adultos con diagnóstico de EM tipo recaída remisión
<b>Comparaciones (intervención versus comparador)</b>	natalizumab Vs placebo
<b>Desenlaces (método/técnica de evaluación)</b>	Recaídas a 24 meses. Progresión de la enfermedad a 24 meses, eventos adversos
<b>Diseño de los estudios incluidos</b>	RCTs
<b>Bases de datos consultadas</b>	Medline, Embase, Cochrane library, FDA, EMA, clinicaltrials.gov
<b>Fuentes de literatura gris</b>	No
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/2010
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Desde su creación hasta 02/2010
<b>Restricciones de lenguaje</b>	No establecido
<b>Otros límites empleados</b>	No establecido
<b>Número de estudios incluidos, relevantes para la evaluación (por desenlace)</b>	1
<b>Subgrupos</b>	Tipo de comparador: placebo u otras tecnologías; Eventos adversos
<b>Fuente de financiación</b>	No establecido
<b>Conclusiones</b>	Mayor eficacia de las terapias, bien tolerado pero la información de los eventos adversos fue limitada un periodo corto.

Qizilbash 2012 (20)	
<b>Tipo de revisión</b>	Meta-análisis
<b>Población</b>	Adultos con EM tipo recaída remisión
<b>Comparaciones (intervención versus comparador)</b>	acetato de glatiramer Vs placebo
<b>Desenlaces (método/técnica de evaluación)</b>	Eventos adversos. Desenlaces de eficacia no estaban claramente definidos
<b>Diseño de los estudios incluidos</b>	Cohorte/RCTs
<b>Bases de datos consultadas</b>	Medline, Embase, Cochrane library, Vigibase
<b>Fuentes de literatura gris</b>	No
<b>Fecha de búsqueda</b>	01/2011
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Desde su creación hasta 01/2011
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Inglés, Español, Francés
<b>Otros límites empleados</b>	No
<b>Número de estudios incluidos, relevantes para la evaluación (por desenlace)</b>	4
<b>Subgrupos</b>	No
<b>Fuente de financiación</b>	Teva Pharma
<b>Conclusiones</b>	Más eventos adversos que placebo.

Zintzaras 2012 (21)	
<b>Tipo de revisión</b>	Meta-análisis
<b>Población</b>	Adultos con formas de EM con recaídas.
<b>Comparaciones (intervención versus comparador)</b>	Interferones beta, acetato de glatiramer, natalizumab o fingolimod Vs placebo
<b>Desenlaces (método/técnica de evaluación)</b>	Pacientes libres de recaídas, pacientes sin progresión de la enfermedad, eventos adversos
<b>Diseño de los estudios incluidos</b>	RCTs
<b>Bases de datos consultadas</b>	Medline, Cochrane library
<b>Fuentes de literatura gris</b>	No
<b>Fecha de búsqueda</b>	01/2011
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Desde su creación hasta 01/2011
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Inglés
<b>Otros límites empleados</b>	RCTs, Humanos, Adultos
<b>Número de estudios incluidos, relevantes para la evaluación (por desenlace)</b>	109
<b>Subgrupos</b>	Tipo de EM
<b>Fuente de financiación</b>	Universidad de Tesalia
<b>Conclusiones</b>	Mayor eficacia de las terapias, sin una mayor frecuencia estadísticamente significativa de eventos adversos.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)



[@ietscolombia](#)

---