



GOBIERNO
DE COLOMBIA



MINSALUD



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Informe Técnico de Posicionamiento Terapéutico en Esclerosis Múltiple Tipo Recaída- Remisión

Octubre de 2018

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 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

Cañón Martín. Médico y cirujano. Especialista en medicina familiar. Magíster en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Avellaneda, Paola. Economista, especialista en economía y gestión en salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vanegas Egdda Patricia. Experta Química Farmacéutica, Phd (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Basto Sergio. Químico farmacéutico Msc. en salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Agradecimientos

Gina Paola Becerra. Médica, especialista en Neurología. Asociación Colombiana de Neurología

Antonio Schlesinger Médico cirujano, especialista en Neurología Clínica Asociación Colombiana de Neurología

Revisores

Cañón Lorena. Médica cirujana, especialista en epidemiología Msc. en epidemiología clínica (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Osorio Karime. Bacteriologa clínica. Msc en salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicita el estudio

Ministerio de Salud y Protección Social – Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 487 de 2017.

Conflictos de interés

Los integrantes del grupo desarrollador declararon bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existió ningún conflicto de intereses invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar, que hubiese afectado el desarrollo de este informe técnico.

Declaración de independencia editorial

El presente informe técnico se desarrolló de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los integrantes del grupo desarrollador.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este informe.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este informe técnico, 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.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este informe técnico tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

Limitaciones del informe

Entre las limitaciones del presente informe está un potencial sesgo de selección y de publicación, ambos relacionados con el desarrollo de una revisión rápida de la literatura. Sin embargo, los métodos que se emplearon para esta síntesis rápida son aceptados y validados por distintas agencias de evaluación de tecnologías reconocidas a nivel internacional.

Citación

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Cañón M, Avellaneda P, Vanegas E, Basto S. Informe técnico de posicionamiento terapéutico de esclerosis múltiple tipo recaída-remisión. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y ministerio de Salud y Protección Social. 2018.

Correspondencia

Para emitir comentarios o solicitar más detalles sobre este informe técnico, escriba a:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS

www.iets.org.co

Carrera 49 A # 91-91 | Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (+571) 3770100. E-mail: contacto@iets.org.co

Tabla de contenido

Informe completo	7
1 Generalidades de la condición de salud.....	7
2 Descripción del grupo terapéutico	9
2.1 Generalidades del grupo terapéutico	9
2.2 Principios activos evaluados dentro del grupo terapéutico.....	9
2.3 Mecanismo de acción	10
2.4 Esquemas de dosificación	12
2.5 Eventos adversos	13
2.6 Interacciones.....	16
2.7 Listado de Registros Sanitarios de las tecnologías	18
3 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología.....	18
3.1 Formulación de las preguntas de investigación	18
3.1.1 Identificación de desenlaces	19
3.2 Síntesis de la evidencia	19
3.2.1.1 Recaídas	23
3.2.1.2 Discapacidad.....	24
3.2.1.3 Lesiones en RNM.....	25
3.2.1.4 Calidad de vida.....	25
3.2.1.5 Aceptabilidad (efectos secundarios).....	26
3.2.1.6 Análisis de Subgrupos	26
3.2.1.6.1 Esclerosis Múltiple tipo Recaída-Remisión Altamente Activa.....	26
3.2.1.6.2 Esclerosis Múltiple tipo Recaída-Remisión Evolución Rápida Severa	27
4 Componente económico	27
5 Valoración del posicionamiento terapéutico	28
5.1 Recomendación de posicionamiento terapéutico	29
5.2 Conclusiones del posicionamiento terapéutico.....	31
Referencias Bibliográficas.....	32
Anexo 1. Registros Sanitarios INVIMA de los principios activos de los grupos terapéuticos inmunoestimulantes, inmunosupresores selectivos y otros	34
Anexo 2. Metodología y resultados efectividad y seguridad	38

Anexo 3. Metodología componente económico.....	81
Anexo 4. Metodología de la valoración del posicionamiento terapéutico	85
Anexo 5. Componente de análisis de conflicto de interés.....	87

Abreviaciones y siglas

ACE: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo
ADN: Ácido Desoxirribonucleico
ARN: Ácido Ribonucleico
ATC: Código de clasificación anatómica-terapéutica-química
ASCOFAME: Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
ASOCOLNEF: Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
CS-1: Segmento de conexión 1, por sus siglas en inglés
DM: Diferencia de Medias
EDSS: Escala Ampliada del Estado de Discapacidad
EM: Esclerosis Múltiple
EM-RR: Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante
FDC: Federación Diabetológica Colombiana
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR: Hazard Ratio
IC: Intervalo de Confianza
IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS: Instituto Nacional de Salud
INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
MadCAM-1: molécula de adhesión celular de adreína mucosal 1, por sus siglas en inglés
RNM: Resonancia Nuclear Magnética
RR: Razón de riesgos
RS: Revisión Sistemática
SISMED: Sistema de información de Precios de Medicamentos
S1P: esfingosina 1-fosfato, por sus siglas en inglés
SNC: Sistema Nervioso Central
VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares 1, por sus siglas en inglés

Informe completo

Informe técnico de posicionamiento terapéutico en esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Pregunta de posicionamiento terapéutico: ¿Cuál es la terapia más efectiva y segura para prevenir la actividad de la enfermedad en pacientes mayores de 18 años con esclerosis múltiple tipo recaída-remisión?

1 Generalidades de la condición de salud

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC) que se caracteriza por episodios de discapacidad neurológica completa o parcialmente reversibles. En Colombia, el intervalo de prevalencias reportadas se encontró entre 1,48 a 7,65 casos por 100 000 habitantes (1,2). En Latinoamérica, la incidencia informada fue de 0,3 a 3 casos por 100 000 personas-año (1). No se encontraron datos de incidencia para el país. Los gastos directos promedio derivados de la enfermedad fueron US \$22 892 en Colombia (2014) (2). De éstos, 86,1 % correspondieron a gastos asociados con medicamentos.

La etiología de la EM no está clara aún. Sin embargo, algunos factores asociados son el sexo femenino, el antecedente en un pariente de primer grado y factores ambientales como la latitud geográfica, exposición al tabaco, obesidad e historia de mononucleosis infecciosa (3) .

La presentación clínica es variada por el compromiso de las sustancias blanca y gris. Algunos de los síntomas descritos han sido: diplopía, ataxia, debilidad muscular o pérdida de la sensibilidad (3). Los episodios en los que los pacientes reportan este tipo de síntomas y además se observan signos típicos de EM, con una duración de al menos 24 horas y en ausencia de fiebre o infección, son llamados ataques o brotes (4).

El diagnóstico se realiza con los criterios clínicos y paraclínicos de McDonald (ver Cuadro 1) (4) . Patológicamente la EM se describe como una diseminación en placas. El diagnóstico, por tanto, consistirá en la demostración temporoespacial de dicha diseminación (3) . La técnica utilizada para el diagnóstico y pronóstico de la EM es la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) que permite la identificación de lesiones. Especialmente, aquellas en la sustancia blanca como desmielinización, inflamación y reacción glial (3) . En la sustancia gris se pueden presentar lesiones corticales perivasculares (5). El diagnóstico se complementa con la identificación de bandas oligoclonales específicas en el análisis de líquido cefalorraquídeo.



Cuadro 1. Criterios de McDonald para el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (2017)

- Dos o más brotes clínicos
 - Con dos o más lesiones con evidencia clínica objetiva.
 - No se requiere información adicional.
- Dos o más brotes clínicos
 - Con una lesión con evidencia clínica objetiva e historia clínica sugestiva de una lesión previa.
 - No se requiere información adicional.
- Dos o más brotes clínicos
 - Con una lesión con evidencia clínica objetiva e historia clínica sugestiva de una lesión previa.
 - Con diseminación en espacio en la RNM.
- Un brote clínico
 - Con dos o más lesiones con evidencia clínica objetiva.
 - Con diseminación en tiempo evidente en la RNM o demostración de bandas oligoclonales específicas de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Un brote clínico
 - Con una lesión con evidencia clínica objetiva.
 - Con diseminación espacial evidente en la RNM.
 - Con diseminación temporal evidente en la RNM o la demostración de bandas oligoclonales específicas en el LCR

Uno de los ítems más importantes en la evaluación del paciente con EM es la severidad de la enfermedad. Ésta se entiende como la velocidad en que se acumula la discapacidad. Tal vez la escala más utilizada para medir la severidad en EM es la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) (6). Este instrumento evalúa cuantitativamente los efectos de la enfermedad sobre ocho sistemas funcionales: piramidal (motricidad, paresia), cerebelar (equilibrio y movimientos anormales como temblor); tallo cerebral (alteraciones del habla, deglución y nistagmus), sensorial (alteraciones de la sensibilidad), función vesical e intestinal, visual (u óptico), cerebral (o mental) y otros hallazgos neurológicos atribuibles a la EM. El intervalo de valores posibles para cada sistema va de 0 a 5 ó 6 y el puntaje máximo total es 10. A mayor puntaje, mayor discapacidad: cero equivale a la ausencia de discapacidad y 10 a la muerte por EM. El ítem más relevante de la escala es la capacidad para la marcha: más de 5 puntos indican el inicio de las alteraciones en la deambulación. Con los resultados de la escala se determina si la enfermedad presenta una severidad leve, moderada o se encuentra avanzada. De esta manera se puede establecer una aproximación terapéutica. Sin embargo, la EDSS no estado exenta de críticas. Dado que su aplicación requiere de personal entrenado y los puntajes se encuentran en una escala ordinal (7), se han construido nuevos instrumentos para la medición de la severidad que no presentan estas limitaciones (8,9).

La EM es una condición incurable en la actualidad. No obstante, existe una amplia gama de medicamentos modificadores de la enfermedad disponibles específicamente para la variante recaída-remisión, la más común (10). Los pacientes que padecen este subtipo presentan ataques claramente definidos seguidos de periodos de remisión parcial o total (11). La terapia farmacológica tiene como fin disminuir la posibilidad de desarrollo de nuevas lesiones o de la presentación de recaídas clínicas en este subgrupo (3) . Las

diferentes opciones terapéuticas estarán indicadas según la actividad y severidad de la enfermedad (12).

2 Descripción del grupo terapéutico

2.1 Generalidades del grupo terapéutico

El manejo terapéutico de la EM incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, como el tratamiento sintomático de las complicaciones y secuelas¹. Actualmente, existen varios fármacos que se emplean como modificadores de la enfermedad entre los que se encuentran (13):

- Agentes inmunomoduladores: beta-interferones, acetato de glatirámero.
- Anticuerpos monoclonales, agentes inmunosupresores y citotóxicos.
- Antagonistas de la alfa-4-beta integrina: natalizumab.
- Análogos de esfingosina: fingolimod.

Se han planteado y recomendado desde la práctica clínica algunas líneas de tratamiento para la EM. La primera comprende el interferón beta-1b subcutáneo (SC), interferón beta-1a SC o intramuscular (IM), acetato de glatirámero, dimetilfumarato y teriflunomida². Los medicamentos de segunda línea natalizumab, fingolimod y alemtuzumab pueden asimismo ser utilizados inicialmente en casos de evolución rápida y agresiva. Para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento, se propone un cambio entre medicamentos de primera línea o el paso a segunda línea en función de factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros (13). En crisis agudas se emplea como terapia complementaria corticosteroides y para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad: analgésicos, relajantes musculares, antiespasmódicos urinarios y antidepresivos (14).

Se debe precisar con relación a los beta interferones que existen productos en el mercado con interferón beta -1b para administración subcutánea (SC) y productos con interferón beta -1a. Estos últimos se diferencian por su vía de administración SC o IM y en su posologías³ (14,15). El peginterferón beta -1a es un conjugado covalente de interferón beta -1a con una proteína pegilada de metoxipoli (etilenglicol) usando un conector de O-2-metilpropionaldehído (15).

2.2 Principios activos evaluados dentro del grupo terapéutico

Los principios activos evaluados dentro del documento incluyen los siguientes grupos terapéuticos:

- Inmunoestimulantes: interferón beta-1a, interferón beta-1b, peginterferón beta-1a.
- Otros estimulantes: acetato de glatirámero
- Inmunosupresores selectivos: natalizumab, fingolimod, teriflunomida, alemtuzumab
- Otros inmunosupresores: dimetilfumarato.

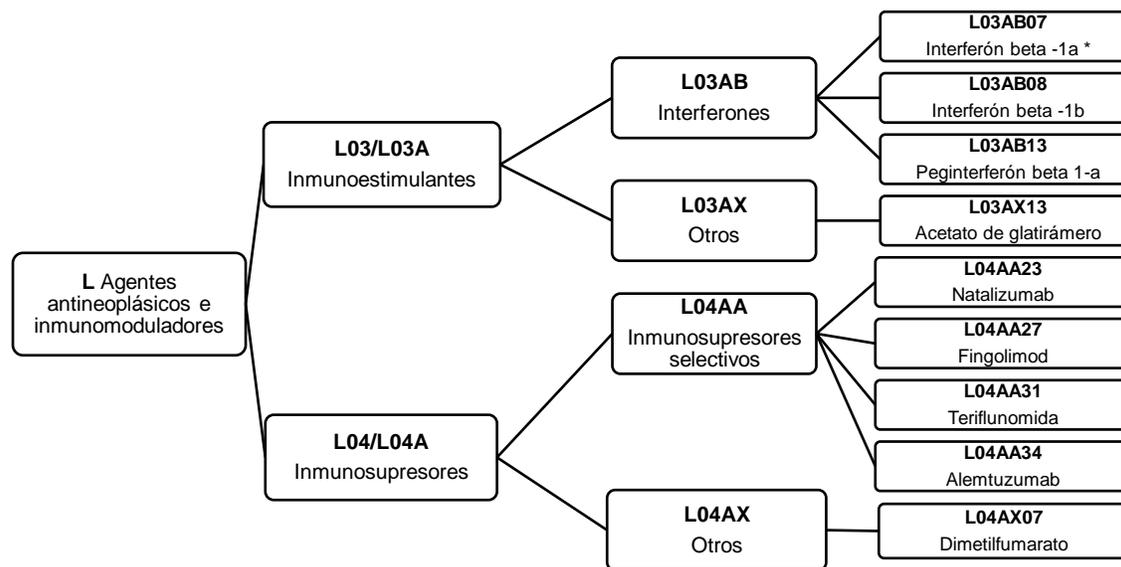
¹El manejo terapéutico de la esclerosis múltiple busca tratar las exacerbaciones agudas (recaídas) y acelerar la recuperación, retrasar la progresión de la enfermedad, proporcionar alivio de los síntomas, mejorar las capacidades físicas y prevenir o tratar las complicaciones

² El dimetilfumarato es un derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 y teriflunomida un inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas.

³ Los beta interferones se obtienen por tecnología de ADN recombinante. El interferón beta -1a, idéntico al interferón beta humano. Algunas marcas comerciales son interferón beta – 1 b (Betaferon) e interferón beta-1a (Avonex, por vía IM) y (Rebif, por vía SC).

En el diagrama se establece la representación según ATC para los principios activos evaluados en EM tipo recaída remisión.

Figura 1. Representación de la clasificación ATC de los principios activos evaluados en EM tipo recaída remisión



* Interferón beta -1a para administración por vía SC o IM y diferente posología.
Construcción con base en (16)

2.3 Mecanismo de acción

Interferones

Los interferones son citoquinas con acciones antivirales, antiproliferativas y antitumorales, aunque difieren en sus características inmunomoduladoras. Todas estas propiedades hacen que estas moléculas tengan un gran potencial terapéutico aplicable, por ejemplo, en enfermedades neoplásicas o de etiología vírica (17). Existen tres familias de interferones: tipo alfa (α) o interferón de leucocitos, el tipo beta (β) o interferón del fibroblasto (que son las células del tejido conectivo), y el tipo gamma (γ) o interferón del linfocito (células del sistema inmune). El mecanismo de acción de los interferones, incluidos los β interferones, es que 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 Ácido Ribonucleico (ARN) y Ácido Desoxirribonucleico (ADN) (18).

Acetato de glatirámero

El glatirámero 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. De igual forma, 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 (18).

Natalizumab

El natalizumab suprime la actividad inflamatoria presente en el área enferma e inhibe el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados. Es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos; se une a la integrina alfa-4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y a los ligandos osteopontina y segmento de conexión 1 (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina; además bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de adresina mucosal 1 (MadCAM-1) (18).

Fingolimod

El mecanismo de acción del fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple es desconocido; sin embargo, puede funcionar al reducir la migración de linfocitos al sistema nervioso central; fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos (18).

Alemtuzumab

El mecanismo de acción de alemtuzumab en esclerosis múltiple es desconocido, se sugieren efectos inmunomoduladores a través de la depleción y repoblación de linfocitos, incluyendo:

- Alteraciones en el número, las proporciones y las propiedades de algunos grupos de linfocitos tras el tratamiento.
- Aumento de la representación de grupos de linfocitos T reguladores.
- Aumento de la representación de linfocitos T y B de memoria.

Efectos transitorios en la inmunidad innata de los componentes (es decir, neutrófilos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales (natural killer) (18).

Teriflunomida

La teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida, aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción en la esclerosis múltiple, puede implicar una reducción de los linfocitos activados en el SNC; inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, que es una enzima mitocondrial involucrada en la síntesis *de novo* de pirimidina; como consecuencia, teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis *de novo* de la pirimidina para expandirse; aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción en la esclerosis múltiple, puede implicar una reducción de los linfocitos activados en el SNC (18).

Dimetilfumarato

El dimetilfumarato es un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2, Nrf2). Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, esta vía representaría un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y oxidativo, ambos presuntamente involucrados en la patogenia de la esclerosis múltiple. Mediante la activación de esta vía, se le atribuye al dimetilfumarato la capacidad de reducir la respuesta de las células inflamatorias, tanto a nivel periférico como central, y de ejercer un efecto citoprotector sobre el SNC frente a estímulos tóxicos, proporcionando un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la esclerosis múltiple. En base a los datos clínicos disponibles, el dimetilfumarato no ha demostrado tener efecto inmunosupresor (18).

2.4 Esquemas de dosificación

A continuación, se presentan los esquemas de dosificación de los principios activos evaluados para EM (14,18).

Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
Interferón beta – 1a (recombinante)	L03AB07	<p><u>Presentaciones para administración intramuscular (IM)</u> dosis 30cmg</p> <p>Una vez por semana, o, inicial, 7,5mcg IM en la semana 1, y luego aumentar la dosis de 7,5mcg cada semana hasta alcanzar 30mcg una vez por semana.</p> <p><u>Presentaciones para administración subcutánea (SC)</u> dosis 44 mcg</p> <p>Inicial, 8,8mcg SC 3veces/semana durante las semanas 1 y 2; aumente a 22mcg SC 3veces/semana durante las semanas 3 y 4, a continuación, 44mcg SC 3veces/semana</p>
Interferón beta – 1b	L03AB08	<p>Inicial: 0,0625mg SC cada dos días; aumentar cada 2 semanas por 0,0625 mg hasta la dosis recomendada de 0,25 mg cada dos días.</p> <p>Mantenimiento: 0,25mg SC cada dos días.</p>
Peginterferón beta – 1a	L03AB13	<p><u>Esclerosis múltiple remitente recurrente</u></p> <p>Dosis inicial: 63 mcg por vía subcutánea en el día 1. Titulación de la dosis: Día 15: administrar 94 mcg por vía subcutánea. Día 29: administrar 125 mcg por vía subcutánea. Dosis de mantenimiento: 125 mcg por vía subcutánea cada 14 días.</p>
Acetato de glatirámero	L03AX13	<p><u>Esclerosis múltiple remitente recidivante</u></p> <p>Dosis: 20mg SC diario o 40mg SC 3 veces por semana, al menos 48 horas de diferencia en los mismos 3 días a la semana</p>
Natalizumab	L04AA27	<p><u>Esclerosis múltiple - formas recurrentes de la enfermedad</u></p> <p>Dosis: 300mg IV infundido más de 1 hora, administrada a intervalos de 4 semanas.</p>
	L04AA31	<p><u>Esclerosis múltiple recidivante</u></p>

Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
Teriflunomida		Dosis: 7mg o 14mg por vía oral una vez al día
Alemtuzumab	L04AA34	<u>Esclerosis múltiple remitente recidivante</u> Primer curso de tratamiento: 12mg/día IV durante 5 días consecutivos (60mg dosis total); segundo ciclo de tratamiento: 12mg/día IV durante 3 días consecutivos (36mg de dosis total) administrados 12 meses después del primer curso.
Dimetilfumarato	N07XX09	<u>Esclerosis múltiple, remitente o recurrente</u> Dosis inicial: 120 mg por vía oral dos veces al día, durante 7 días. Dosis de mantenimiento: 240 mg por vía oral dos veces al día.

2.5 Eventos adversos

A continuación, se presentan los eventos adversos de los principios activos para el manejo de EM tipo recaída remisión (18)

Principios activos	Eventos adversos	
	Comunes	Serios
Interferón beta-1a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: reacción en el lugar de la inyección, erupción. ▪ Hematológicos: disminución del recuento de linfocitos, leucopenia. ▪ Musculo-esqueléticos: aumento del tono muscular, mialgias. ▪ Neurológicos: astenia, cefalea, insomnio. ▪ Otros: fiebre, dolor, temblor. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovasculares: síndrome de fuga capilar, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía. ▪ Dermatológicos: necrosis en el lugar de inyección. ▪ Hepáticos: hepatitis. ▪ Inmunológicos: anafilaxia. ▪ Psiquiátricos: depresión, intento de suicidio.
Interferón beta-1b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: reacción en el lugar de inyección. ▪ Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas. ▪ Hepáticos: función hepática anormal, elevación de niveles ALT/SGPT y de AST/SGOT, hiperbilirrubinemia. ▪ Inmunológicos: desarrollo de anticuerpos, linfadenopatía. ▪ Musculo-esqueléticos: dolor de espalda, dolor musculo-esquelético, mialgias. ▪ Neurológicos: astenia, mareo, cefalea. ▪ Oftálmicos: visión anormal. ▪ Psiquiátricos: depresión. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovasculares: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva. ▪ Dermatológicos: necrosis en el lugar de inyección. ▪ Hematológicos: anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia. ▪ Hepáticos: hepatotoxicidad, lesiones de hígado, insuficiencia hepática. ▪ Inmunológicos: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad, lupus eritematoso sistémico. ▪ Neurológicos: convulsiones. ▪ Oftálmicos: trastorno vascular retiniana.

Principios activos	Eventos adversos	
	Comunes	Serios
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renales: enfermedad infecciosa del tracto urinario. ▪ Respiratorios: sinusitis, infección del tracto respiratorio superior. ▪ Otros: fatiga, síntomas similares a la influenza, dolor, temblor. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Psiquiátricos: pensamientos suicidas.
Peginterferón beta-1a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: eritema en el sitio de aplicación, dolor en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación. ▪ Musculo-esqueléticos: artralgia. ▪ Neurológica: astenia, cefalea. ▪ Otros: fiebre, síntomas similares a los de enfermedad gripal, temblores. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva. ▪ Dermatológicos: necrosis en el lugar de la aplicación. ▪ Hematológico: disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de leucocitos, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia. ▪ Hepática: hepatitis autoinmune, hepatitis, insuficiencia hepática. ▪ Inmunología: enfermedad autoinmune. ▪ Neurológico: convulsiones. ▪ Psiquiátrico: pensamientos suicidas. ▪ Otros: angioedema.
Glatirámero	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovasculares: dolor de pecho, vasodilatación. ▪ Dermatológicos: eritema en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, inflamación en el lugar de la inyección, masa en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, erupción. ▪ Gastrointestinales: náuseas, vómitos. ▪ Inmunológicos: enfermedad infecciosa. ▪ Musculo-esqueléticos: dolor de espalda. ▪ Neurológicos: astenia. ▪ Psiquiátricos: ansiedad. ▪ Otros: influenza, dolor. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: necrosis en el sitio de inyección. ▪ Hepáticos: hepatitis aguda. ▪ Inmunológicos: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad, linfadenopatía. ▪ Respiratorio: disnea.
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: rash. ▪ Gastrointestinales: malestar abdominal, diarrea, gastroenteritis, náuseas. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrointestinales: adhesión de la pared abdominal, apendicitis, obstrucción intestinal. ▪ Hematológicos: anemia.



Principios activos	Eventos adversos	
	Comunes	Serios
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Musculo-esqueléticos: artralgia, dolor en las extremidades. ▪ Neurológicos: dolor de cabeza. ▪ Psiquiátricos: depresión. ▪ Renales: enfermedad infecciosa de las vías urinarias. ▪ Respiratorios: infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior. ▪ Otros: fatiga. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepáticos: colelitiasis, hepatotoxicidad. ▪ Inmunológicos: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmune. ▪ Neurológicos: infección por el virus Herpes del sistema nervioso central, leucoencefalopatía multifocal progresiva. ▪ Psiquiátricos: pensamientos suicidas. ▪ Respiratorios: neumonía.
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovasculares: hipertensión. ▪ Gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos. ▪ Hematológicos: anemia. ▪ Musculo-esqueléticos: dolor de espalda. ▪ Neurológicos: cefalea, insomnio. ▪ Respiratorios: congestión nasal, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio. ▪ Otros: fiebre. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovasculares: bloqueo auriculoventricular, bradiarritmia. ▪ Dermatológicos: melanoma maligno. ▪ Hematológicos: linfocitopenia (grave). ▪ Inmunológicos: criptococosis, infección por virus del herpes, enfermedad infecciosa. ▪ Neurológicos: meningitis criptocócica, síndrome de encefalopatía posterior reversible, leucoencefalopatía multifocal progresiva. ▪ Oftálmicos: edema macular de la retina.
Teriflunomida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: alopecia. ▪ Gastrointestinales: diarrea, náuseas. ▪ Hepáticos: aumento de las enzimas hepáticas. ▪ Neurológicos: dolor de cabeza. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. ▪ Hematológicos: neutropenia. ▪ Hepáticos: insuficiencia hepática. ▪ Neurológicos: neuropatía periférica. ▪ Renales: creatinina sérica elevada. ▪ Respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial.
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicas: flushing, prurito, erupción, urticaria. ▪ Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos. ▪ Musculo-esqueléticos: artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicas: melanoma maligno, vitíligo. ▪ Endocrino metabólica: diabetes mellitus tipo 1, tumor maligno de la glándula tiroides, disfunción de la tiroides. ▪ Inmunológicas: enfermedad de deficiencia de factor VIII, anemia hemolítica autoinmune,

Principios activos	Eventos adversos	
	Comunes	Serios
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurológico: mareos, cefalea, insomnio, parestesias. ▪ Renal: enfermedad infecciosa del tracto urinario. ▪ Respiratorio: nasofaringitis, dolor en la garganta, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior. ▪ Otros: fatiga, fiebre. 	<ul style="list-style-type: none"> neutropenia autoinmune, pancitopenia autoinmune, enfermedad de injerto contra huésped, fatal, la infección por virus del herpes, infección por el virus del papiloma humano, trombocitopenia inmune, enfermedad infecciosa, listeria meningitis, linfocitopenia, trastorno linfoproliferativo, linfoma maligno, micosis, artritis reumatoide, tuberculosis, enfermedades del tejido conectivo indiferenciado. ▪ Neurológico: polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. ▪ Oftálmica: enfermedad ocular tiroidea. ▪ Psiquiatría: comportamiento o ideación suicida. ▪ Renal: enfermedad glomerular, nefropatía. ▪ Reproductiva: infección por virus del papiloma humano. ▪ Respiratorio: neumonitis. ▪ Otro: reacción de infusión.
Dimetilmumarato	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermatológicos: prurito, erupción. ▪ Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematológicos: linfocitopenia. ▪ Inmunológicos: anafilaxia, enfermedad infecciosa. ▪ Neurológicos: leucoencefalopatía multifocal progresiva. ▪ Otros: angioedema.

2.6 Interacciones

A continuación, se presentan las interacciones más relevantes con otros medicamentos para los principios activos evaluados (14).

INTERFERÓN BETA-1A		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
Zidovudina	Moderada	Bueno

INTERFERÓN BETA-1B		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
No hay interacción fármaco – fármaco, existe interacción fármaco embarazo lactancia.		

PEGINTERFERÓN BETA-1A		
-----------------------	--	--



Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
No hay interacción fármaco – fármaco, existe interacción fármaco embarazo lactancia.		

ACETATO DE GLATIRÁMERO		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
Tofacitinib	Importante	Suficiente

NATALIZUMAB		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
Infliximab	Importante	Suficiente
Tofacitinib	Importante	Suficiente

FINGOLIMOD		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
Mesoridazina	Contraindicada	Excelente
ziprasidona	Contraindicada	Suficiente
Saquinavir	Contraindicada	Suficiente
Bretilio	Contraindicada	Suficiente
Amiodarona	Contraindicada	Suficiente
Bepidil	Contraindicada	Suficiente
ibutilide	Contraindicada	Suficiente
Sparfloxacin	Contraindicada	Suficiente
Amisulpride	Contraindicada	Suficiente
Dofetilide	Contraindicada	Suficiente
Piperaquina	Contraindicada	Suficiente
Thioridazina	Contraindicada	Suficiente
Pimozide	Contraindicada	Suficiente
Dronedarone	Contraindicada	Suficiente
Cisaprida	Contraindicada	Suficiente
Disopiramida	Contraindicada	Suficiente
Quinidina	Contraindicada	Suficiente
Procainamida	Contraindicada	Suficiente
Sotalol	Contraindicada	Suficiente
Levomihadilo	Contraindicada	Suficiente
Terfenadina	Contraindicada	Suficiente

TERIFLUNOMIDA		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
Meflomida	Contraindicada	Suficiente
Metotrexato	Importante	Excelente

ALEMTUZUMAB		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
Vacuna rotavirus	Contraindicada	Excelente
Vacunas vivas contraindicadas	Contraindicada	Excelente
Vacunas vivas	Importante	Excelente

DIMETILFUMARATO		
Interacción	Tipo de interacción	Soporte documental
No hay interacción fármaco – fármaco, existe interacción fármaco embarazo lactancia.		

2.7 Listado de Registros Sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios para los principios activos analizados se presentan en el [Anexo 1](#); e relacionaron los estados vigentes y en trámite de renovación (19)

3 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

La evaluación de la efectividad del grupo terapéutico priorizado se complementó con una revisión de su perfil de seguridad. Para conocer los detalles sobre los métodos y los resultados de este informe técnico, remítase al [Anexo 2](#).

3.1 Formulación de las preguntas de investigación

Para analizar estos aspectos, se planteó una pregunta de investigación siguiendo la estructura PICOT (Cuadro 2). Se utilizaron desenlaces relevantes para los pacientes. Según la metodología GRADE (20) se determinaron cuáles fueron los desenlaces críticos para la toma de decisiones.

Cuadro 2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICOT.

<p>Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías</p>	<p>Personas adultas mayores de 18 años diagnosticadas con esclerosis múltiple tipo recaída remisión.</p> <p>Se aceptaron los diferentes criterios diagnósticos de esclerosis múltiple, adoptados por los estudios seleccionados.</p>
<p>Intervención: las tecnologías en salud de interés</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inmunoestimulantes (L03A) <ul style="list-style-type: none"> ○ Interferón beta-1a (L03AB07) ○ Interferón beta-1b (L03AB08) ○ Peginterferón beta-1a (L03AB13) ▪ Otros inmunoestimulantes (L03AX) <ul style="list-style-type: none"> ○ Acetato de Glatirámero (L03AX13) ▪ Inmunosupresores selectivos (L04AA). <ul style="list-style-type: none"> ○ Natalizumab (L04AA23) ○ Fingolimod (L04AA27) ○ Teriflunomida (L04AA31) ○ Alemtuzumab (L04AA34) ▪ Otros (L04AX) <ul style="list-style-type: none"> ○ Dimetilfumarato (L04AX07)
<p>Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entre las intervenciones seleccionadas.
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que pueden</p>	<p>Para efectos de la presente revisión, solo se tuvieron en cuenta los desenlaces en salud clasificados como críticos para la toma de decisiones. Para cada uno de los desenlaces se aceptaron las diferentes definiciones</p>

atribuirse al uso de las tecnologías, y son relevantes de examinar	<p>diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados. Los desenlaces fueron seleccionados sin conocer <i>a priori</i> la magnitud, dirección y significación estadística de los efectos.</p> <p><u>Efectividad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducción de recaídas. ▪ Progresión de la discapacidad. ▪ Prevención de la progresión de la enfermedad. ▪ Calidad de vida. ▪ Desarrollo de lesiones T2 en la RNM. <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos adversos.
Tiempo	Uno y dos años.

Para esta revisión se consideraron los subgrupos ‘altamente activa’ y ‘rápida severa evolución’.

3.1.1 Identificación de desenlaces

Para efectos de la presente revisión, solo se tuvieron en cuenta los resultados en salud clasificados como desenlaces críticos para la toma de decisiones. Para cada uno de los desenlaces se aceptaron las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados. Los desenlaces fueron seleccionados sin conocer *a priori* la magnitud, dirección y significación estadística de los efectos.

Los desenlaces priorizados para estas tecnologías fueron:

Efectividad:

1. Reducción de recaídas.
2. Prevención de la progresión de la enfermedad.
3. Progresión de la discapacidad.
4. Calidad de vida.
5. Desarrollo de lesiones T2 en la RNM.

Seguridad:

1. Efectos adversos.

3.2 Síntesis de la evidencia

La búsqueda dio como resultado siete revisiones sistemáticas (RS). Dos de ellas fueron RS de múltiples comparaciones (Tramacere 2015 y Huisman 2017) (21,22) (10,11) y las restantes fueron RS tradicionales (Xu y cols., 2015; Riera y cols. 2016; He y cols. 2016; La Mantia y cols. 2016a y 2016b) (23–27).

La calidad metodológica de las RS incluidas fue alta, en promedio. Las RS tradicionales tuvieron un bajo riesgo de sesgo con la herramienta ROBIS (28) (Cuadro 12, Cuadro 13, Cuadro 14, Cuadro 15, Cuadro 16). La RS de Tramacere y cols. (2015) tuvo una calidad metodológica alta; por el contrario, la de Huisman y cols. (2017) obtuvo una baja calidad en

la evaluación con la herramienta IQWiG (29). Esta última presentó fallas en la justificación de un comparador común, la investigación de los supuestos de la RS, la presentación de herramientas estadísticas y la discusión de las limitaciones de los resultados.

La efectividad y seguridad se evaluó con base en la información sintetizada en la RS en red de Tramacere y cols. (2015) (21). Esta RS incluyó la totalidad de las intervenciones de la pregunta clínica. Sin embargo, como no informó todos los desenlaces, los resultados se complementaron con cinco RS adicionales que sí lo hicieron (Xu y cols., 2015; Riera y cols. 2016; He y cols. 2016; La Mantia y cols. 2016a y 2016b) (23–27) .

Tramacere y cols. (2016) (21) realizaron una revisión sistemática en red que incluyó adultos de 18 años o más con diagnóstico de EM tipo recaída-remisión – de acuerdo a los criterios de Poser o McDonald – que recibieron cualquier tipo de terapia inmunosupresora o inmunomoduladora. Los tipos de estudios incluidos fueron experimentos clínicos o aquellos en los que no estuvo claro si el método de aleatorización produjo un adecuado ocultamiento de la asignación. Los autores excluyeron los tratamientos combinados, estudios de comparación cabeza-cabeza con la misma tecnología sanitaria en diferente régimen terapéutico, tratamiento no farmacológico y estudios con seguimiento menor a seis meses. El resultado de la selección fueron 39 estudios (n = 25 113) con una mediana de seguimiento de 24 meses. Veinticuatro estudios (60 %) compararon con placebo y los 15 restantes (40 %) con un control activo.

He y cols. (2016) (25) realizaron una revisión sistemática tradicional que incluyó adultos mayores de 18 años o más con diagnóstico definitivo de esclerosis múltiple de acuerdo a los criterios de Poser o McDonald. Incluyeron experimentos clínicos en paralelo que evaluaron teriflunomide en comparación con placebo. Para efectos de este informe, se analizaron la calidad de vida con la escala SF-36 con dos dosis de teriflunomide (7 y 14 mg/día) en dos estudios primarios, uno de los cuales, fue terminado tempranamente y no publicó resultados para este desenlace.

Riera y cols. (2016) (24) realizaron una revisión sistemática tradicional que incluyó tres estudios (n=1713) que compararon alemtuzumab con interferón beta-1a (Rebif) en pacientes con EM-RR confirmados por criterios de McDonald. Para efectos de este informe, los autores analizaron el número de lesiones T2 hiperintensas nuevas en RNM en dos estudios primarios.

La Mantia y cols. (2016a) (26) realizaron una revisión sistemática tradicional que comparó los efectos de fingolimod con placebo o interferón beta-1a en pacientes con EM de cualquier tipo (n=5152; 6 experimentos clínicos). Para efectos de este informe se tomaron los resultados de cinco estudios primarios pertinentes a la pregunta de posicionamiento terapéutico con respecto al número de lesiones T2 en la RNM y la calidad de vida.

Xu y cols. (2015) (23) realizaron una revisión sistemática tradicional que comparó los efectos de dimetilfumarato con placebo o control activo en sujetos de 18 a 60 años con diagnóstico confirmado de EM por criterios de Poser o McDonald, de cualquier fenotipo

clínico y puntaje EDSS igual o menor a 6.0. Dos ensayos clínicos (n=2667) estudiaron el subgrupo diagnóstico recaída-remisión (n=2667).

La Mantia y cols. (2016b) (27) realizaron una revisión sistemática tradicional que comparó los efectos de los interferones beta con acetato de glatirámico en pacientes con EM de tipo recaída-remisión (seis experimentos clínicos). Para efectos de este informe se tomaron los resultados de cuatro estudios primarios pertinentes a la pregunta de posicionamiento terapéutico con respecto al número de lesiones T2 en la RNM.

Por último se encontró una RS de múltiples comparaciones (Huisman, 2017) (22) que abordó los subgrupos EM-RR ‘altamente activa’ y ‘evolución rápida severa’. En esta RS se tomaron ocho análisis *post-hoc* que compararon fingolimod, natalizumab, dimetilfumarato y placebo, entre ellos.

A continuación, el resumen de hallazgos de las matrices de comparaciones indirectas (Cuadro 3, Cuadro 4 y Cuadro 5):

Cuadro 3. Matriz de comparaciones indirectas para recaídas (triángulo inferior) y suspensión del tratamiento por efectos secundarios (triángulo superior) a los 12 meses.

Alemtuz	0.07 (0.00-1.41)	0.47 (0.18-1.21)	0.43 (0.18-0.99)	0.32 (0.04-2.58)	0.12 (0.01-1.13)	0.60 (0.28-1.29)	0.42 (0.16-1.10)	0.48 (0.26-0.77)	0.27 (0.03-2.98)	0.56 (0.23-1.38)	0.53 (0.22-1.28)	0.58 (0.26-1.30)	0.50 (0.20-1.30)	0.72 (0.32-1.61)
0.99 (0.56-1.75)	Mitoxan	6.40 (0.36-115.00)	5.81 (0.33-100.89)	4.31 (0.14-134.83)	1.69 (0.05-56.57)	8.22 (0.47-144.49)	5.70 (0.31-106.09)	6.15 (0.34-112.61)	3.75 (0.10-140.24)	7.58 (0.43-134.27)	7.23 (0.41-127.15)	7.88 (0.45-136.72)	6.87 (0.38-123.40)	9.82 (0.57-168.84)
0.83 (0.64-1.07)	0.84 (0.47-1.49)	Nataliz	0.91 (0.52-1.59)	0.67 (0.09-4.99)	0.26 (0.03-2.19)	1.28 (0.70-2.37)	0.89 (0.38-2.06)	0.96 (0.44-2.10)	0.58 (0.06-5.83)	1.18 (0.62-2.26)	1.13 (0.61-2.10)	1.23 (0.71-2.13)	1.07 (0.53-2.18)	1.53 (0.93-2.53)
0.64 (0.52-0.79)	0.65 (0.37-1.14)	0.77 (0.63-0.95)	Fingolim	0.74 (0.11-5.25)	0.29 (0.04-2.31)	1.42 (0.92-2.18)	0.98 (0.48-2.02)	1.06 (0.55-2.04)	0.65 (0.07-6.17)	1.31 (0.81-2.11)	1.24 (0.80-1.94)	1.36 (0.97-1.90)	1.18 (0.68-2.07)	1.69 (1.32-2.17)
0.63 (0.47-0.83)	0.64 (0.35-1.14)	0.76 (0.57-1.00)	0.98 (0.77-1.25)	Immunogl	0.39 (0.02-6.62)	1.91 (0.27-13.69)	1.32 (0.17-10.31)	1.43 (0.19-10.87)	0.87 (0.04-16.86)	1.76 (0.24-12.77)	1.68 (0.23-12.06)	1.83 (0.26-12.88)	1.59 (0.22-11.81)	2.28 (0.33-15.84)
0.60 (0.41-0.89)	0.61 (0.32-1.16)	0.73 (0.50-1.06)	0.94 (0.66-1.35)	0.96 (0.65-1.44)	Aza	4.86 (0.60-39.05)	3.37 (0.39-29.27)	3.63 (0.43-30.90)	2.21 (0.90-5.45)	4.48 (0.55-36.39)	4.27 (0.53-34.38)	4.66 (0.59-36.76)	4.06 (0.49-33.61)	5.80 (0.74-45.25)
0.66 (0.46-0.67)	0.66 (0.52-0.98)	0.67 (0.55-0.82)	0.87 (0.75-1.01)	0.89 (0.70-1.12)	0.92 (0.65-1.31)	Glatir	0.69 (0.38-1.28)	0.75 (0.44-1.28)	0.46 (0.05-4.41)	0.92 (0.54-1.58)	0.88 (0.53-1.46)	0.96 (0.68-1.35)	0.84 (0.46-1.53)	1.19 (0.84-1.70)
0.64 (0.45-0.65)	0.65 (0.52-0.96)	0.65 (0.53-0.80)	0.85 (0.73-0.98)	0.86 (0.69-1.09)	0.90 (0.63-1.28)	0.97 (0.88-1.08)	Betaseron	1.08 (0.48-2.42)	0.66 (0.06-6.84)	1.33 (0.60-2.93)	1.27 (0.59-2.71)	1.38 (0.70-2.72)	1.21 (0.54-2.71)	1.72 (0.88-3.38)
0.64 (0.46-0.62)	0.65 (0.51-0.95)	0.65 (0.53-0.80)	0.84 (0.72-0.98)	0.86 (0.68-1.09)	0.89 (0.63-1.27)	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.89-1.11)	Rebif	0.61 (0.06-6.22)	1.23 (0.59-2.56)	1.18 (0.58-2.38)	1.28 (0.70-2.35)	1.12 (0.51-2.43)	1.60 (0.87-2.92)
0.62 (0.31-0.85)	0.52 (0.26-1.07)	0.62 (0.38-1.03)	0.81 (0.50-1.31)	0.83 (0.49-1.38)	0.86 (0.62-1.18)	0.93 (0.58-1.50)	0.95 (0.59-1.54)	0.96 (0.60-1.55)	IFNβ	2.02 (0.21-19.80)	1.93 (0.20-18.73)	2.10 (0.22-20.06)	1.83 (0.18-18.27)	2.62 (0.28-24.71)
0.62 (0.41-0.67)	0.63 (0.30-0.93)	0.63 (0.50-0.80)	0.82 (0.68-0.99)	0.83 (0.64-1.09)	0.87 (0.60-1.27)	0.94 (0.79-1.14)	0.97 (0.81-1.16)	1.01 (0.81-1.18)	1.01 (0.62-1.67)	Terifl	0.95 (0.55-1.65)	1.04 (0.65-1.66)	0.91 (0.48-1.73)	1.29 (0.86-1.95)
0.62 (0.42-0.65)	0.63 (0.30-0.93)	0.63 (0.51-0.78)	0.82 (0.69-0.96)	0.83 (0.66-1.06)	0.87 (0.61-1.23)	0.94 (0.81-1.10)	0.97 (0.83-1.12)	1.01 (0.83-1.14)	1.01 (0.63-1.64)	1.00 (0.82-1.20)	Laquin	1.09 (0.71-1.67)	0.95 (0.58-1.56)	1.36 (0.94-1.96)
0.62 (0.42-0.64)	0.63 (0.30-0.92)	0.63 (0.51-0.77)	0.81 (0.70-0.94)	0.83 (0.66-1.05)	0.86 (0.61-1.22)	0.93 (0.83-1.05)	0.96 (0.84-1.09)	0.96 (0.84-1.11)	1.00 (0.63-1.61)	0.99 (0.83-1.19)	0.99 (0.86-1.16)	Dimethyl	0.87 (0.51-1.50)	1.25 (1.00-1.56)
0.61 (0.41-0.62)	0.61 (0.29-0.89)	0.61 (0.50-0.75)	0.79 (0.68-0.92)	0.81 (0.64-1.02)	0.84 (0.59-1.19)	0.91 (0.79-1.05)	0.93 (0.81-1.06)	0.94 (0.81-1.09)	0.98 (0.61-1.59)	0.96 (0.80-1.17)	0.97 (0.84-1.11)	0.97 (0.84-1.12)	Avonex	1.43 (0.87-2.35)
0.46 (0.38-0.55)	0.47 (0.27-0.81)	0.56 (0.47-0.66)	0.72 (0.64-0.81)	0.74 (0.60-0.91)	0.77 (0.55-1.07)	0.83 (0.75-0.91)	0.85 (0.77-0.94)	0.86 (0.77-0.95)	0.89 (0.56-1.42)	0.88 (0.75-1.03)	0.88 (0.79-0.99)	0.89 (0.81-0.98)	0.91 (0.82-1.02)	Placebo

La razón de riesgos (RR) se localiza en la intersección de la columna y la fila de los tratamientos seleccionados. Un RR < 1 favorece la terapia de la columna para el triángulo inferior, y al de la fila en el triángulo superior.

Alemtuz: alemtuzumab; Avonex: interferon beta-1a; Betaferon: interferon beta-1b; Dymethyl: dimetil fumarato; Fingolim: fingolimod; Glatir: acetato de glatirámico; IFNβ: interferones beta; Immunoglob: inmunoglobulinas; Nataliz: natalizumab; PegIFNβ: peginterferon beta-1a; Rebif: interferon beta-1a; Terifl: teriflunomida.

Fuente: Tramacere y cols. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (21).



Cuadro 4. Matriz de comparaciones indirectas para recaídas (triángulo inferior) y suspensión del tratamiento por efectos secundarios (triángulo superior) a los 24 meses.

Alemtuz	0.07 (0.00-1.41)	0.47 (0.18-1.21)	0.43 (0.18-0.99)	0.32 (0.04-2.58)	0.12 (0.01-1.13)	0.60 (0.28-1.29)	0.42 (0.16-1.10)	0.48 (0.26-0.77)	0.27 (0.03-2.98)	0.56 (0.23-1.38)	0.53 (0.22-1.28)	0.58 (0.26-1.30)	0.50 (0.20-1.30)	0.72 (0.32-1.61)
0.99 (0.56-1.75)	Mitoxan	6.40 (0.36-115.00)	5.81 (0.33-100.89)	4.31 (0.14-134.83)	1.69 (0.05-56.57)	8.22 (0.47-144.49)	5.70 (0.31-106.09)	6.15 (0.34-112.61)	3.75 (0.10-140.24)	7.58 (0.43-134.27)	7.23 (0.41-127.15)	7.88 (0.45-136.72)	6.87 (0.38-123.40)	9.82 (0.57-168.84)
0.83 (0.64-1.07)	0.84 (0.47-1.49)	Nataliz	0.91 (0.52-1.59)	0.67 (0.09-4.99)	0.26 (0.03-2.19)	1.28 (0.70-2.37)	0.89 (0.38-2.06)	0.96 (0.44-2.10)	0.58 (0.06-5.83)	1.18 (0.62-2.26)	1.13 (0.61-2.10)	1.23 (0.71-2.13)	1.07 (0.53-2.18)	1.53 (0.93-2.55)
0.64 (0.52-0.79)	0.65 (0.37-1.14)	0.77 (0.63-0.95)	Fingolim	0.74 (0.77-1.25)	0.29 (0.04-2.31)	1.42 (0.92-2.18)	0.98 (0.48-2.02)	1.06 (0.55-2.04)	0.65 (0.07-6.17)	1.31 (0.81-2.11)	1.24 (0.80-1.94)	1.36 (0.97-1.90)	1.18 (0.68-2.07)	1.69 (1.32-2.17)
0.63 (0.47-0.83)	0.64 (0.35-1.14)	0.76 (0.57-1.00)	0.98 (0.77-1.25)	Immunogl	0.39 (0.02-6.62)	1.91 (0.27-13.69)	1.32 (0.17-10.31)	1.43 (0.19-10.87)	0.87 (0.04-16.86)	1.76 (0.24-12.77)	1.68 (0.23-12.06)	1.83 (0.26-12.88)	1.83 (0.22-11.81)	2.28 (0.33-15.84)
0.60 (0.41-0.89)	0.61 (0.32-1.16)	0.73 (0.50-1.06)	0.94 (0.66-1.35)	0.96 (0.65-1.44)	Aza	4.86 (0.60-39.05)	3.37 (0.39-29.27)	3.63 (0.43-30.90)	2.21 (0.90-5.45)	4.48 (0.55-36.39)	4.27 (0.53-34.38)	4.66 (0.59-36.76)	4.06 (0.49-33.61)	5.80 (0.74-45.25)
0.66 (0.46-0.67)	0.66 (0.32-0.98)	0.67 (0.55-0.82)	0.87 (0.75-1.01)	0.89 (0.70-1.12)	0.92 (0.65-1.31)	Glatir	0.69 (0.38-1.28)	0.75 (0.44-1.28)	0.46 (0.05-4.41)	0.92 (0.54-1.58)	0.88 (0.53-1.46)	0.96 (0.68-1.35)	0.84 (0.46-1.53)	1.19 (0.84-1.70)
0.54 (0.45-0.65)	0.55 (0.32-0.96)	0.65 (0.53-0.80)	0.85 (0.73-0.98)	0.86 (0.69-1.09)	0.90 (0.63-1.28)	0.97 (0.88-1.08)	Betaseron	1.08 (0.48-2.42)	0.66 (0.06-6.84)	1.33 (0.60-2.93)	1.27 (0.59-2.71)	1.38 (0.70-2.72)	1.21 (0.54-2.71)	1.72 (0.88-3.38)
0.54 (0.46-0.62)	0.55 (0.31-0.95)	0.65 (0.53-0.80)	0.84 (0.72-0.98)	0.86 (0.68-1.09)	0.89 (0.63-1.27)	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.89-1.11)	Rebif	0.61 (0.06-6.22)	1.23 (0.59-2.56)	1.18 (0.58-2.38)	1.28 (0.70-2.35)	1.12 (0.51-2.43)	1.60 (0.87-2.92)
0.52 (0.31-0.85)	0.52 (0.26-1.07)	0.62 (0.38-1.03)	0.81 (0.50-1.31)	0.83 (0.49-1.38)	0.86 (0.62-1.18)	0.93 (0.58-1.50)	0.95 (0.59-1.54)	0.96 (0.60-1.55)	IFNβ	2.02 (0.21-19.80)	1.93 (0.20-18.73)	2.10 (0.22-20.06)	1.83 (0.18-18.27)	2.62 (0.28-24.71)
0.52 (0.41-0.67)	0.53 (0.30-0.93)	0.63 (0.50-0.80)	0.82 (0.68-0.99)	0.83 (0.64-1.09)	0.87 (0.60-1.27)	0.94 (0.79-1.14)	0.97 (0.81-1.16)	1.01 (0.81-1.18)	1.01 (0.62-1.67)	Terifl	0.95 (0.55-1.65)	1.04 (0.65-1.66)	0.91 (0.48-1.73)	1.29 (0.86-1.95)
0.52 (0.42-0.65)	0.53 (0.30-0.93)	0.63 (0.51-0.78)	0.82 (0.69-0.96)	0.83 (0.66-1.06)	0.87 (0.61-1.23)	0.94 (0.81-1.10)	0.96 (0.83-1.12)	1.01 (0.83-1.14)	1.00 (0.63-1.64)	1.00 (0.82-1.20)	Laquin	1.09 (0.71-1.67)	0.95 (0.58-1.56)	1.36 (0.94-1.96)
0.52 (0.42-0.64)	0.53 (0.30-0.92)	0.63 (0.51-0.77)	0.81 (0.70-0.94)	0.83 (0.66-1.05)	0.86 (0.61-1.22)	0.93 (0.83-1.05)	0.96 (0.84-1.09)	0.96 (0.84-1.11)	1.00 (0.63-1.61)	0.99 (0.83-1.19)	0.99 (0.86-1.16)	Dimethyl	0.87 (0.51-1.50)	1.25 (1.00-1.56)
0.51 (0.41-0.62)	0.51 (0.29-0.89)	0.61 (0.50-0.75)	0.79 (0.68-0.92)	0.81 (0.64-1.02)	0.84 (0.59-1.19)	0.91 (0.79-1.05)	0.93 (0.81-1.06)	0.94 (0.81-1.09)	0.98 (0.61-1.59)	0.96 (0.80-1.17)	0.97 (0.84-1.11)	0.97 (0.84-1.12)	Avonex	1.43 (0.87-2.35)
0.46 (0.38-0.55)	0.47 (0.27-0.81)	0.56 (0.47-0.66)	0.72 (0.64-0.81)	0.74 (0.60-0.91)	0.77 (0.55-1.07)	0.83 (0.75-0.91)	0.85 (0.77-0.94)	0.86 (0.77-0.95)	0.89 (0.56-1.42)	0.88 (0.75-1.03)	0.88 (0.79-0.99)	0.89 (0.81-0.98)	0.91 (0.82-1.02)	Placebo

La razón de riesgos (RR) se localiza en la intersección de la columna y la fila de los tratamientos seleccionados. Un RR < 1 favorece la terapia de la columna para el triángulo inferior, y al de la fila en el triángulo superior.

Alemtuz: alemtuzumab; Avonex: interferon beta-1a; Betaferon: interferon beta-1b; Dymethyl: dimetil fumarato; Fingolim: fingolimod; Glatir: acetato de glatirámero; IFNβ: interferones beta; Immunoglob: inmunoglobulinas; Nataliz: natalizumab; PegIFNβ: peginterferon beta-1a; Rebif: interferon beta-1a; Terifl: teriflunomida.

Fuente: Tramacere y cols. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (21).



Cuadro 5. Matriz de comparaciones indirectas para empeoramiento de la discapacidad (triángulo inferior) y suspensión del tratamiento por efectos secundarios (triángulo superior) a los 24 meses.

Mitoxan	13.63 (0.71-262.08)	6.40 (0.36-115.00)	1.69 (0.05-56.57)	8.22 (0.47-144.49)	4.31 (0.14-134.83)	5.70 (0.31-106.09)	7.88 (0.45-136.72)	3.75 (0.10-140.24)	6.15 (0.34-112.61)	5.81 (0.33-100.89)	7.58 (0.43-134.27)	7.23 (0.41-127.15)	6.87 (0.38-123.40)	9.82 (0.57-168.84)
0.56 (0.13-2.46)	Alemtuz	0.47 (0.18-1.21)	0.12 (0.01-1.13)	0.60 (0.28-1.29)	0.32 (0.04-2.58)	0.42 (0.16-1.10)	0.58 (0.26-1.30)	0.27 (0.03-2.98)	0.46 (0.26-0.77)	0.43 (0.18-0.99)	0.56 (0.23-1.38)	0.53 (0.22-1.28)	0.50 (0.20-1.30)	0.72 (0.32-1.61)
0.31 (0.07-1.33)	0.55 (0.36-0.84)	Nataliz	0.26 (0.03-2.19)	1.28 (0.70-2.37)	0.67 (0.09-4.99)	0.89 (0.38-2.06)	1.23 (0.71-2.13)	0.58 (0.06-5.83)	0.96 (0.44-2.10)	0.91 (0.52-1.59)	1.18 (0.62-2.26)	1.13 (0.61-2.10)	1.07 (0.53-2.18)	1.53 (0.93-2.53)
0.31 (0.06-1.56)	0.55 (0.24-1.24)	1.00 (0.45-2.25)	Aza	4.86 (0.60-39.05)	2.55 (0.15-42.94)	3.37 (0.39-29.27)	4.66 (0.59-36.76)	2.21 (0.90-5.45)	3.63 (0.43-30.90)	3.43 (0.43-27.15)	4.48 (0.55-36.39)	4.27 (0.53-34.38)	4.06 (0.49-33.61)	5.80 (0.74-45.25)
0.26 (0.06-1.10)	0.46 (0.33-0.65)	0.84 (0.60-1.17)	0.84 (0.39-1.83)	Glatir	0.52 (0.07-3.76)	0.69 (0.38-1.28)	0.96 (0.68-1.35)	0.46 (0.05-4.41)	0.75 (0.44-1.28)	0.71 (0.46-1.09)	0.92 (0.54-1.58)	0.88 (0.55-1.46)	0.84 (0.46-1.53)	1.19 (0.84-1.70)
0.28 (0.06-1.34)	0.60 (0.26-0.98)	1.09 (0.56-2.10)	0.92 (0.35-2.41)	1.09 (0.59-2.04)	Immunogl	1.32 (0.17-10.31)	1.83 (0.26-12.88)	0.87 (0.04-16.86)	1.43 (0.19-10.87)	1.35 (0.19-9.51)	1.76 (0.24-12.77)	1.68 (0.23-12.06)	1.59 (0.22-11.81)	2.28 (0.33-15.84)
0.25 (0.06-1.07)	0.44 (0.32-0.62)	0.81 (0.58-1.15)	0.81 (0.37-1.78)	0.97 (0.81-1.15)	0.88 (0.47-1.66)	Betaferon	1.38 (0.70-2.72)	0.66 (0.06-6.84)	1.08 (0.48-2.42)	1.02 (0.50-2.09)	1.33 (0.60-2.93)	1.27 (0.59-2.71)	1.21 (0.54-2.71)	1.72 (0.88-3.38)
0.25 (0.06-1.06)	0.44 (0.31-0.63)	0.81 (0.58-1.12)	0.81 (0.37-1.76)	0.96 (0.78-1.19)	0.88 (0.47-1.63)	0.99 (0.78-1.26)	Dimethyl	0.48 (0.05-4.53)	0.78 (0.43-1.43)	0.74 (0.53-1.03)	0.96 (0.60-1.53)	0.92 (0.60-1.40)	0.87 (0.51-1.50)	1.25 (1.00-1.56)
0.24 (0.04-1.30)	0.42 (0.16-1.10)	0.77 (0.30-1.99)	0.77 (0.47-1.27)	0.92 (0.36-2.31)	0.84 (0.28-2.48)	0.95 (0.37-2.40)	0.95 (0.38-2.40)	IFNβ	1.64 (0.16-16.76)	1.55 (0.16-14.81)	2.02 (0.21-19.80)	1.93 (0.20-18.73)	1.83 (0.18-18.27)	2.62 (0.28-24.71)
0.23 (0.05-0.99)	0.41 (0.32-0.52)	0.75 (0.53-1.07)	0.75 (0.34-1.65)	0.89 (0.70-1.13)	0.82 (0.43-1.53)	0.92 (0.73-1.16)	0.97 (0.71-1.20)	0.97 (0.38-2.47)	Rebif	0.94 (0.49-1.81)	1.23 (0.59-2.56)	1.18 (0.58-2.38)	1.12 (0.51-2.43)	1.60 (0.87-2.92)
0.23 (0.05-0.98)	0.41 (0.28-0.59)	0.75 (0.54-1.04)	0.75 (0.34-1.62)	0.89 (0.69-1.14)	0.81 (0.44-1.51)	0.92 (0.71-1.19)	0.92 (0.73-1.17)	0.97 (0.38-2.43)	1.00 (0.75-1.31)	Fingolim	1.31 (0.81-2.11)	1.24 (0.80-1.94)	1.18 (0.68-2.07)	1.69 (1.32-2.17)
0.23 (0.05-0.98)	0.40 (0.27-0.60)	0.74 (0.51-1.06)	0.74 (0.33-1.63)	0.88 (0.65-1.18)	0.80 (0.42-1.52)	0.91 (0.67-1.24)	0.91 (0.68-1.22)	0.96 (0.37-2.44)	0.98 (0.72-1.35)	0.99 (0.74-1.32)	Terifl	0.95 (0.55-1.65)	0.91 (0.48-1.73)	1.29 (0.86-1.95)
0.23 (0.05-0.98)	0.41 (0.28-0.58)	0.74 (0.53-1.04)	0.74 (0.34-1.62)	0.88 (0.68-1.15)	0.81 (0.43-1.50)	0.91 (0.69-1.20)	0.92 (0.72-1.18)	0.96 (0.38-2.43)	0.99 (0.75-1.31)	1.00 (0.77-1.28)	1.01 (0.75-1.36)	Laquin	0.95 (0.58-1.56)	1.36 (0.94-1.96)
0.21 (0.05-0.91)	0.38 (0.26-0.54)	0.69 (0.49-0.97)	0.69 (0.32-1.51)	0.82 (0.63-1.08)	0.75 (0.40-1.40)	0.85 (0.64-1.13)	0.85 (0.66-1.10)	0.90 (0.35-2.27)	0.92 (0.70-1.21)	0.93 (0.71-1.21)	0.94 (0.69-1.27)	0.93 (0.74-1.17)	Avonex	1.43 (0.87-2.35)
0.20 (0.05-0.84)	0.35 (0.26-0.48)	0.64 (0.49-0.85)	0.64 (0.30-1.37)	0.77 (0.64-0.92)	0.70 (0.39-1.27)	0.77 (0.65-0.97)	0.80 (0.67-0.94)	0.83 (0.34-2.07)	0.86 (0.69-1.06)	0.86 (0.73-1.03)	0.87 (0.69-1.10)	0.87 (0.72-1.04)	0.93 (0.77-1.13)	Placebo

La razón de riesgos (RR) se localiza en la intersección de la columna y la fila de los tratamientos seleccionados. Un RR < 1 favorece la terapia de la columna para el triángulo inferior, y al de la fila en el triángulo superior.

Alemtuz: alemtuzumab; Avonex: interferon beta-1a; Betaferon: interferon beta-1b; Dymethyl: dimetil fumarato; Fingolim: fingolimod; Glatir: acetato de glatirámero; IFNβ: interferones beta; Immunoglob: inmunoglobulinas; Nataliz: natalizumab; PegIFNβ: peginterferon beta-1a; Rebif: interferon beta-1a; Terifl: teriflunomida.

Fuente: Tramacere y cols. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (21).

3.2.1.1 Recaídas

La evidencia directa de la RS de Tramacere y cols. (2015) (21) sustenta la efectividad de la terapia alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, dimetilfumarato, acetato de glatirámero y teriflunomida para la disminución de «una o más recaídas en 12 meses», comparada con placebo. Por el contrario, no apoya terapias como interferón beta-1a (Rebif y Avonex) y es insuficiente para terapias como inmunoglobulinas, peginterferón beta-1a, interferón beta-1b y los interferones beta como clase. De acuerdo al análisis SUCRA para este desenlace, las primeras cinco terapias fueron, en su orden: alemtuzumab (97 %), natalizumab (85 %), fingolimod (80 %), dimetilfumarato (55 %) y las inmunoglobulinas (53 %). Sin embargo, el estimador con esta última terapia fue impreciso y, por tanto, no descarta la probabilidad de que presenten un efecto similar al de placebo. La certeza en la evidencia fue de moderada a alta con alemtuzumab, natalizumab y dimetilfumarato; de baja a muy baja con fingolimod y las inmunoglobulinas.

La matriz de comparaciones indirectas muestra que hubo evidencia de que alemtuzumab fue más efectivo que las terapias restantes, exceptuando a natalizumab (RR 0,71 IC 95 % 0,50 – 1,02), en la disminución de «una o más recaídas en 12 meses». También hubo evidencia de una mayor efectividad de natalizumab en comparación con dimetilfumarato,

acetato de glatirámero, teriflunomide, interferón beta-1a (Rebif), peginterferon beta-1a e interferón beta-1a (Avonex). Además, fingolimod fue más efectivo que acetato de glatirámero, teriflunomide, interferón beta-1a (Rebif), peginterferon beta-1a o interferón beta-1a (Avonex). Por demás, dimetilfumarato, acetato de glatirámero y teriflunomide sólo fueron más efectivos que el placebo.

Para el mismo desenlace, pero a 24 meses, la evidencia sustentó la efectividad de más terapias: alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, inmunoglobulinas, acetato de glatirámero, interferón beta-1b, interferón beta-1a (Rebif) y dimetilfumarato. La evidencia no apoyó la efectividad de teriflunomida e interferón beta-1a (Avonex) para este desenlace y hubo insuficiente evidencia a favor de la efectividad de los interferones beta como clase. Los primeros cinco fármacos clasificados de acuerdo al análisis SUCRA fueron: alemtuzumab (96 %), natalizumab (88 %), fingolimod (71 %), inmunoglobulinas (66 %) y acetato de glatirámero (48 %). La certeza en la evidencia fue alta para natalizumab y moderada para alemtuzumab, fingolimod, inmunoglobulinas y acetato de glatirámero.

La matriz de comparaciones indirectas muestra que hubo evidencia de que alemtuzumab fue más efectivo que las terapias restantes, exceptuando a natalizumab (RR 0,83 IC 95 % 0,64 – 1,07), en la disminución de «una o más recaídas en 24 meses». También hubo evidencia de una mayor efectividad de natalizumab en comparación con fingolimod, dimetil fumarato, interferón beta-1b (Betaferon), acetato de glatirámero, teriflunomide, interferón beta-1a (Rebif) e interferón beta-1a (Avonex). Además, fingolimod fue más efectivo que interferón beta-1b (Betaferon), teriflunomide, interferón beta-1a (Rebif) o interferón beta-1a (Avonex). Por demás, dimetilfumarato, interferón beta-1a (Rebif), interferón beta-1b (Betaferon) y acetato de glatirámero sólo fueron más efectivos que el placebo.

3.2.1.2 Discapacidad

La evidencia de la RS de Tramacere y cols. (2015) (21) sustenta la efectividad de la terapia alemtuzumab, natalizumab, acetato de glatirámero, interferón beta-1a y dimetil fumarato para la «disminución de la posibilidad de empeoramiento de la discapacidad a 24 meses» comparada con placebo. Por el contrario, no apoya la efectividad de interferón beta-1a (Avonex) y es insuficiente para las inmunoglobulinas, interferón beta-1a (Rebif), interferones beta (como clase), fingolimod y teriflunomide. De acuerdo al análisis SUCRA para este desenlace, las primeras cinco terapias fueron, en su orden: alemtuzumab (94 %), natalizumab (74 %), acetato de glatirámero (58 %), inmunoglobulinas (56 %) e interferón beta-1a (Betaferon). Sin embargo, el estimador con inmunoglobulinas fue impreciso y, por tanto, no descarta la probabilidad de que presenten un efecto similar o peor que el de placebo. La sexta opción, de acuerdo al análisis SUCRA, fue dimetil fumarato (50 %). La certeza en la evidencia fue moderada con natalizumab y muy baja a baja con alemtuzumab, acetato de glatirámero, interferón beta-1a (Betaferon) y dimetil fumarato.

La matriz de comparaciones indirectas muestra que hubo evidencia de que alemtuzumab fue más efectivo que las terapias restantes, exceptuando a los interferones beta como clase (RR 0,42 IC 95 % 0,16 – 1,10), en la disminución de «la posibilidad de empeoramiento de la discapacidad a 24 meses». También hubo evidencia de una mayor efectividad de natalizumab en comparación con interferón beta-1a (Avonex). Acetato de glatirámero presentó una efectividad similar a fingolimod, interferón beta-1b (Betaferon), interferón beta-1a (Rebif), teriflunomide, dimetil fumarato e interferón beta-1a (Avonex). Interferón beta-1b



(Betaferon) presentó una efectividad similar a interferón beta-1a (Rebif), teriflunomide, dimetil fumarato e interferón beta-1a (Avonex). Además, interferón beta-1a (Rebif) presentó una efectividad similar a teriflunomide, dimetil fumarato e interferón beta-1a (Avonex). Para complementar, teriflunomide tuvo una efectividad similar a dimetilfumarato e interferón beta-1a (Avonex). Por demás, dimetil fumarato, interferón beta-1b (Betaferon) y acetato de glatirámero sólo fueron más efectivos que el placebo.

Para el resto de comparaciones la evidencia fue insuficiente para sustentar la efectividad de alguna de las terapias.

3.2.1.3 Lesiones en RNM

La evidencia en la RS de Riera y cols. (24) apoya la efectividad de alemtuzumab 12 mg, comparado con interferon beta-1a (Rebif), en la disminución del número de lesiones T2 hiperintensas nuevas en la RNM a los 24 meses (Cuadro 18). La calidad de la evidencia es baja para este desenlace.

La RS de La Mantia y cols. (2016a) (26) reporta evidencia a favor de la efectividad de fingolimod, a dosis de 0,5 y 1,25 mg, en comparación con placebo, para la reducción en el promedio del total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, en la comparación con interferón beta-1a, no se observó la efectividad con alguna de las dosis de fingolimod. En el seguimiento a 24 meses, hubo evidencia a favor de la efectividad de fingolimod, a dosis de 0,5 y 1,25 mg, en comparación con placebo, para la reducción en el promedio del total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM. La certeza en la evidencia fue de baja a moderada (Cuadro 19).

La RS de Xu y cols. (2015) (23) informa que se encontró evidencia a favor de la efectividad de dimetilfumarato en la disminución del número de lesiones T2-ponderadas hiperintensas, nuevas o en crecimiento, a 24 meses, comparado con placebo o acetato de glatirámero (20 mg/día). Ambos estudios incluidos en la revisión muestran una disminución del riesgo del desenlace mencionado tanto con dosis altas (240 mg tid; rango RR: 0,26 – 0,27) como bajas (240 mg bid; rango RR: 0,15 – 0,29) de dimetilfumarato comparado con placebo. Además, se encuentra un efecto similar, pero de menor magnitud, cuando se compara con acetato de glatirámero (240 mg tid: RR 0,59 IC 95 % 0,54 – 0,65; 240 mg bid: RR 0,64 IC 95 % 0,58 – 0,70). La certeza en la evidencia fue baja.

Los resultados de la RS de La Mantia y cols. (2016b) (27) apoyan la efectividad de interferón beta-1a, comparado con acetato de glatirámero, en el cambio promedio del volumen total de las lesiones T2-hiperintensas a 12 (MD -0,40 IC 95 % -0,59 – -0,21) y 24 meses (MD -0,58 IC 95 % -0,99 – -0,18). Sin embargo, la evidencia no sustenta la efectividad de interferón beta-1a en la reducción del número promedio de lesiones T2-hiperintensa activas por participante a 12 y 24 meses, comparado con acetato de glatirámero (12 meses: MD -0,52 IC 95 % -1,12 – -0,09; 24 meses: MD -0,15 IC 95 % -0,68 – 0,39). La certeza en la evidencia fue de baja a moderada.

3.2.1.4 Calidad de vida

La RS de He y cols. (2016) (25) reporta que no se encontró evidencia a favor de la efectividad de teriflunomide comparado placebo en la calidad de vida a 48 meses (medida con los dominios de salud mental y física de la escala SF-36). Con dosis bajas (7 mg/día) la diferencia entre teriflunomide comparado con placebo no fue clínicamente importante en

la salud física (DM 0,68 IC 95 % -0,44 – 1,80) y mental (DM 0,88 IC 95 % -0,72 – 2,48) medidos con la escala SF-36. Resultados similares se reportan con dosis altas de teriflunomide (14 mg/día) comparado con placebo para ambos dominios de la escala (salud física: DM 0,97 IC 95 % -0,18 – 2,12; salud mental: DM 1,48 IC 95 % -0,18 – 3,14). La certeza en la evidencia para el desenlace de calidad de vida fue moderada.

La RS de La Mantia y cols. (2016a) (26) reporta que hubo evidencia de un efecto similar entre fingolimod a dosis de 0.50 mg y placebo en la mejoría de la calidad de vida medida con la escala EQ-5D (DM -0,01 IC 95 % -0,04 – 0,02). La certeza en la evidencia fue moderada (Cuadro X).

La RS de Xu y cols. (2015) (23) informa que dimetilfumarato, en dosis altas o bajas, tuvo una efectividad similar en la mejoría del dominio de salud mental de la escala de calidad de vida SF-36 a 24 meses (SF-36) comparado con placebo (240 mg tid: DM 1,19 IC 95 % -0,70 – 3,08; 240 mg bid: DM 0,93 IC 95 % -0,06 – 1,93). Sin embargo, se encontró evidencia de un efecto favorable (y sin importancia clínica) a dimetilfumarato en el dominio de salud física de la escala SF-36 (240 mg tid: DM 1,51 IC 95 % 0,76 – 2,26; 240 mg bid: DM 1,54 IC 95 % 0,79 – 2,30). La certeza en la evidencia fue moderada.

3.2.1.5 Aceptabilidad (efectos secundarios)

La matriz de comparaciones indirectas de la RS de Tramacere y cols. (2015) (21) muestra que hay evidencia a favor de un mayor riesgo de suspensión de la terapia por efectos secundarios con fingolimod en comparación con acetato de glatirámico, teriflunomide e interferón beta-1a (Avonex). También hubo evidencia de la disminución del riesgo del desenlace con teriflunomide en comparación con interferón beta-1a (Rebif). El riesgo del desenlace fue mayor que placebo con las terapias fingolimod, teriflunomide, interferón beta-1a (Rebif), peginterferón beta-1a e interferón beta-1a (Avonex). No hubo información para reportar los riesgos de suspensión de la terapia debido a efectos secundarios a los 12 meses para alemtuzumab, natalizumab, dimetil fumarato e interferón beta-1b (Betaferon).

La matriz de comparaciones indirectas muestra que hubo evidencia de menor riesgo de suspensión de la terapia por efectos secundarios a los 24 meses de alemtuzumab en comparación con fingolimod e interferón beta-1a (Rebif). Además, con fingolimod, el riesgo del desenlace fue mayor que con placebo.

Para el resto de comparaciones la evidencia fue insuficiente para sustentar la seguridad de alguna de las terapias.

3.2.1.6 Análisis de Subgrupos

3.2.1.6.1 Esclerosis Múltiple tipo Recaída-Remisión Altamente Activa

Los resultados de la RS de Huisman (2015) (22) son evidencia que apoya la efectividad de fingolimod 0,5 mg (HR 0,52 IC 95 % 0,40 – 0,68) y dimetilfumarato 240 mg bid (HR 0,57 IC 95 % 0,39 – 0,84) en la disminución de la tasa anual de recaídas a 24 meses en población con EM-RR altamente activa, comparada con placebo. Sin embargo, la información es insuficiente para apoyar la efectividad de fingolimod 0,5 mg sobre dimetilfumarato 240 mg bid en este mismo desenlace (HR 0,91 IC 95 % 0,57 – 1,47).

Esta RS también informa resultados que apoyan la efectividad de fingolimod 0,5 mg (HR 0,52 IC 95 % 0,40 – 0,68) en la disminución de la progresión confirmada en tres meses a 24 meses en población con EM-RR altamente activa, comparada con placebo. Sin embargo, la información es insuficiente para apoyar la efectividad de dimetilfumarato sobre

placebo (HR 1,19 IC 95 % 0,66 – 2,15) o de fingolimod 0,5 mg sobre dimetilfumarato 240 mg bid en este mismo desenlace (HR 0,55 IC 95 % 0,27 – 1,12).

El análisis SUCRA clasificó a fingolimod como primero en ambos desenlaces (recaídas: 82 %; progresión 96,7 %).

La certeza en la evidencia fue de muy baja a baja.

3.2.1.6.2 Esclerosis Múltiple tipo Recaída-Remisión Evolución Rápida Severa

Los resultados de la RS de Huisman (2015) (22) son evidencia que apoyan la efectividad de fingolimod 0,5 mg (HR 0,43 IC 95 % 0,24 – 0,76) y natalizumab 300 mg (HR 0,25 IC 95 % 0,16 – 0,39) en la disminución de la tasa anual de recaídas a 24 meses en población con EM-RR de evolución rápida severa, comparada con placebo. Sin embargo, la información es insuficiente para apoyar la efectividad de fingolimod 0,5 mg sobre natalizumab 240 mg en este mismo desenlace (HR 1,72 IC 95 % 0,84 – 3,53).

Los resultados de la RS de Huisman (2015) (22) son evidencia que apoyan la efectividad de natalizumab 300 mg en la disminución de la progresión confirmada en tres meses (HR 0,25 IC 95 % 0,16 – 0,39) y seis meses (HR 0,36 IC 95 % 0,17 – 0,76), a los dos años de seguimiento, en sujetos con EM-RR de rápida evolución severa, comparada con placebo. Sin embargo, la información es insuficiente para apoyar la efectividad de fingolimod 0,5 mg sobre placebo o natalizumab 240 mg en la disminución de la progresión confirmada a los tres y seis meses.

El análisis SUCRA clasificó a natalizumab como primero en los tres desenlaces (recaídas: 96,5 %; progresión confirmada en tres meses: 89,0 %; progresión confirmada en tres meses: 90,8 %).

La certeza en la evidencia fue de muy baja a baja.

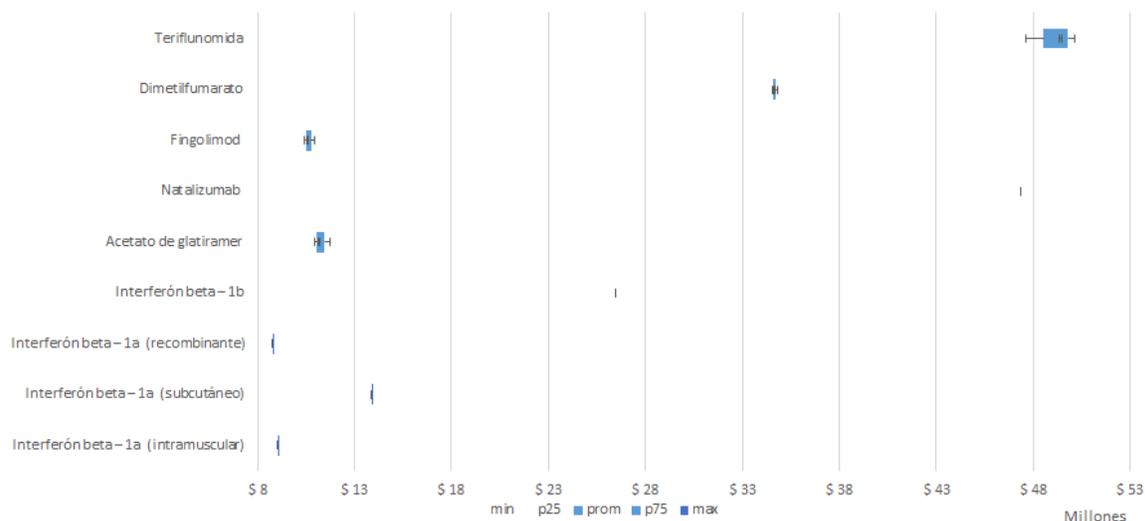
4 Componente económico

Para el análisis de los costos, se calculó el precio promedio del tratamiento anual por persona de cada una de las moléculas disponibles en el mercado colombiano.

Este precio promedio fue calculado siguiendo el manual metodológico desarrollado para posicionamiento terapéutico, efectuando la consulta de precios al SIMED reportados en el año 2017 y el primer trimestre del 2018. Posteriormente, se analizó el comportamiento del punto laboratorio mayorista y se efectuó una elección de acuerdo al total de unidades reportadas en cada punto y la distribución de precios observada. En el [Anexo 3](#) se describe en detalle el resultado y el punto en la cadena de comercialización elegida.

En la Figura 2 los bigotes representan el valor mínimo y máximo del precio del tratamiento persona-año. Por su parte, la barra indica el percentil 25 y 75 de la distribución de precios.

Figura 2. Precios de las tecnologías utilizadas en el manejo de esclerosis múltiple.



5 Valoración del posicionamiento terapéutico

El comité de valoración de posicionamiento se reunió el día 29 de agosto de 2018. La reunión se llevó a cabo siguiendo la metodología que se describe en el [Anexo 4](#).

Los asistentes y su declaración de intereses se presentan en el [Anexo 5](#).

Como primer insumo para la valoración del posicionamiento terapéutico se realizó la presentación de los datos de efectividad y seguridad comparada y el análisis de costos por parte del grupo desarrollador del IETS.

La conclusión obtenida de la evidencia fue: La información científica analizada en este informe sugiere que, en la esclerosis múltiple tipo recaída remisión, las moléculas alemtuzumab, natalizumab y acetato de glatirámico presentan un balance de riesgos y beneficios favorable para los pacientes cuando son comparadas con placebo. La evidencia a favor de natalizumab es la que más certeza presenta. Fingolimod, aunque más efectivo con placebo y otras moléculas, tiene baja aceptabilidad, entendida por la suspensión de la terapia por efectos secundarios. En un cuarto y quinto escalón aparecerían el dimetilfumarato y teriflunomide, respectivamente. Los interferones no fueron superiores a otras moléculas y para algunos desenlaces no fueron superiores a placebo.

Para los subgrupos de EM-RR, la información sugiere que fingolimod es uno de los fármacos mejor posicionados para sujetos con el tipo 'altamente activa'. Además, natalizumab fue el mejor clasificado para los desenlaces en sujetos con el tipo 'evolución rápida severa'. Lamentablemente, no se encontraron datos sobre alemtuzumab en estos dos subgrupos.

Posterior a la presentación, los miembros del comité de valor de posicionamiento terapéutico realizaron preguntas relacionadas con las tecnologías, las indicaciones y la evidencia presentada previamente. Los puntos de discusión y opiniones presentadas por los expertos clínicos fueron los siguientes: se consideraron que clasificar los medicamentos de acuerdo a la severidad de la enfermedad (leve, moderada, avanzada) era la mejor manera de hacer el ejercicio de posicionamiento. Por tanto, se consideraron los siguientes criterios:

- Leve: corresponde a pacientes con pocos episodios de recaída (2 o 3 episodios) y baja carga lesional en la Resonancia Magnética Nuclear.
- Moderada: corresponde a pacientes con recaídas frecuentes y carga lesional moderada.
- Avanzada: corresponde a pacientes con evolución rápida severa y altamente activa.

Una vez terminada la discusión, los expertos clínicos realizaron la valoración del posicionamiento terapéutico del grupo farmacológico y la condición de salud evaluada mediante el método de la regla de borda asignando a cada opción terapéutica un valor numérico de relevancia terapéutica y de eficiencia entre ellas mismas, resultando en una valoración mayoritaria la tecnología con mejor perfil de efectividad, seguridad y costos, y a su vez la menor valoración para el perfil de menor desempeño en estos tres criterios.

Para la justificación, el panel de expertos del comité consideró la magnitud del efecto de las tecnologías comparadas entre sí (importancia clínica), así como el nivel de incertidumbre, calidad de la evidencia y los costos asociados. La calidad de la evidencia y la incertidumbre se valoró de acuerdo a los métodos descritos en el Manual Metodológico de efectividad y seguridad del IETS (IETS, 2018).

5.1 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

Condición de salud	Tecnología	Posición
Esclerosis múltiple leve	Interferón beta-1a recombinante (SC)	1
	Interferón beta-1b	2
	Peginterferón beta-1a	3
	Acetato de glatirámero	4
	Teriflunomida	5
	Interferón beta-1a recombinante (IM)	6
	Dimetilfumarato	7
	Fingolimod	8

Condición de salud	Tecnología	Posición
	Natalizumab	9
	Alemtuzumab	10

SC: vía de administración subcutánea
IM: vía de administración intramuscular

Condición de salud	Tecnología	Posición
Esclerosis múltiple moderada	Fingolimod	1
	Dimetilfumarato	2
	Acetato de glatirámero	3
	Natalizumab	4
	Interferón beta-1b	5
	Alemtuzumab	6
	Interferón beta-1a recombinante (SC)	7
	Peginterferón beta-1a	8
	Teriflunomida	9
	Interferón beta-1a recombinante (IM)	10

SC: vía de administración subcutánea
IM: vía de administración intramuscular

Condición de salud	Tecnología	Posición
Esclerosis múltiple avanzada	Natalizumab	1
	Alemtuzumab	2
	Fingolimod	3
	Dimetilfumarato	4
	Interferón beta-1a recombinante (SC)	5
	Teriflunomida	6
	Acetato de glatirámero	7

Condición de salud	Tecnología	Posición
	Interferón beta-1b	8
	Peginterferón beta-1a	9
	Interferón beta-1a recombinante (IM)	10

SC: vía de administración subcutánea
IM: vía de administración intramuscular

5.2 Conclusiones del posicionamiento terapéutico

- Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que interferón beta-1a recombinante es la mejor opción terapéutica para pacientes con esclerosis múltiple leve tipo recaída-remisión.
- Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que fingolimod es la mejor opción terapéutica para pacientes con esclerosis múltiple moderada tipo recaída-remisión.
- Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que natalizumab es la mejor opción terapéutica para pacientes con esclerosis múltiple avanzada tipo recaída-remisión.



Referencias Bibliográficas

1. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2017;3(2):205521731771505.
2. Muñoz-Galindo IM, Moreno Calderón JA, Guarín Téllez NE, Arévalo Roa HO, Díaz Rojas JA. Health Care Cost for Multiple Sclerosis: The Case of a Health Insurer in Colombia. *Value Heal Reg Issues*. 2018;17(13):14–20.
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
5. Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P. Grey matter lesions in MS: From histology to clinical implications. *Prion*. 2013;7(February):1–8.
6. Kurtzke, John F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(November):1444–52.
7. Izquierdo G, Ruiz-peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*. 2003;36(2):145–52.
8. Roxburgh R, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis severity score: Using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005;64(7):1144–51.
9. Charlson R, Herbert J, Kister I. Severity grading in multiple sclerosis a proposal. *Int J MS Care*. 2016;18(5):265–70.
10. Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: A practical overview for clinicians. *Br Med Bull*. 2010;95(1):79–104.
11. Galea I, Ward-Abel N, Christoph H. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ*. 2015;1765(April):1–8.
12. Limmroth V. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Current and future algorithms. *Eur Neurol*. 2014;72(suppl 1):35–8.
13. (AEMPS) A española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato. Madrid, España; 2015.
14. MICROMEDEX®. Drug Result Page - MICROMEDEX® [Internet]. 2018 [cited 2017 Sep 1]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>
15. European Medicines Agency. European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 6]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. WHOCC - ATC/DDD Index. ATC/DDD Index 2017. 2017.
17. UpToDate ®. Search – UpToDate ® [Internet]. 2018. Available from: www.uptodate.com



com

18. Ministerio de Salud y Protección Social. Medicamentos a un clic [Internet]. 2018. Available from: <http://www.medicamentosau clic.gov.co/inicio1.aspx>
19. INVIMA - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sistema de trámites en línea - Consultas públicas.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380–2.
21. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9(9):CD011381.
22. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017;7(3):1–10.
23. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4(4):CD011076.
24. Riera R, Porfirio GJM, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011203.
25. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. Vol. 3, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. p. CD009882.
26. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009371.
27. La Mantia L, Pietrantonj C Di, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD009333.
28. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225–34.
29. Schmetz A, Emich H. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); 2017.
30. 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. *J Clin Epidemiol.* 2009/07/28. 2009;62:e1-34.

Anexo 1. Registros Sanitarios INVIMA de los principios activos de los grupos terapéuticos inmunoestimulantes, inmunosupresores selectivos y otros

(Estado de registros: vigentes o en trámite de renovación)

ATC	RS	ESTADO	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIONES	FORMA FARMACÉUTICA
A10AB05	INVIMA 2014M-0002808-R1	Vigente	Insulina aspart	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más	Solución inyectable
A10AD06	INVIMA 2014M-0015404	Vigente	Insulina aspart, Insulina degludec	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos.	Solución inyectable
A10AE06	INVIMA 2014M-0015102	Vigente	Insulina degludec	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.	Solución inyectable
A10AE06	INVIMA 2014M-0015089	Vigente	Insulina degludec	Indicaciones: tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.	Solución inyectable
A10AE05	INVIMA 2018M-0006790-R1	En trámite renov	Insulina detemir	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños con edad mayor a 2 años.	Solución inyectable
A10AE04	INVIMA 2016M-0000394-R2	Vigente	Insulina glargina	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.	Solución inyectable
A10AE04	INVIMA 2016M-0000384-R2	Vigente	Insulina glargina	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.	Solución inyectable
A10AE04	INVIMA 2015M-0011501-R1	Vigente	Insulina glargina	Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina	Solución inyectable
A10AE04	INVIMA 2016M-0011620-R1	Vigente	Insulina glargina	Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina.	Solución inyectable
A10AE04	INVIMA 2014M-0015207	Vigente	Insulina glargina	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina	Solución inyectable
A10AE04	INVIMA 2015M-0016143	Vigente	Insulina glargina	Basaglar® está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.	Solución inyectable

ATC	RS	ESTADO	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIONES	FORMA FARMACÉUTICA
A10AE04	INVIMA 2015M-0016708	Vigente	Insulina glargina	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos	Solución inyectable
A10AB06	INVIMA 2015M-0004260-R1	Vigente	Insulina glulisina	Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.	Solución inyectable
A10AB06	INVIMA 2015M-0004264-R1	Vigente	Insulina glulisina	Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.	Solución inyectable
A10AB01	INVIMA 2008M-0008516	Vigente	Insulina (humana regular)	diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.	Solución inyectable
A10AB01	INVIMA 2016M-008942-R3	Vigente	Insulina (humana regular)	tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.	Solución inyectable
A10AB01	INVIMA 2012M-0013334	En trámite renov	Insulina (humana regular)	diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.	Solución inyectable
A10AB01	INVIMA 2014M-0015421	Vigente	Insulina (humana regular)	diabetes mellitus, cuando es necesario tratamiento con insulina. insuman® r también está indicado para el tratamiento del coma hiperglucémico y la cetoacidosis, así como para el logro de la estabilización pre, intra y postoperatoria en pacientes con diabetes mellitus.	Solución inyectable
A10AB01	INVIMA 2018M-012368-R3	En trámite renov	Insulina (humana regular)	hipoglicemiante	Solución inyectable
A10AD30	INVIMA 2013M-014173-R2	Vigente	Insulina isofana, insulina regular	Humulin está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeóstasis de la glucosa.	Suspensión inyectable
A10AD30	INVIMA 2012M-0013057	En trámite renov	Insulina isofana, insulina regular	Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.	Suspensión inyectable
A10AC01	INVIMA 2016M-008939-R3	Vigente	Insulina (isofana)	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeóstasis de la glucosa.	Suspensión inyectable

ATC	RS	ESTADO	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIONES	FORMA FARMACÉUTICA
A10AC01	INVIMA 2012M-0013216	En trámite renov	Insulina (isofana)	Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.	Suspensión inyectable
A10AC01	INVIMA 2008M-0008575	Vigente	Insulina (isofana)	Diabetes mellitus insulina dependiente.	Suspensión inyectable
A10AC01	INVIMA 2012M-0013143	En trámite renov	Insulina (isofana)	Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina	Suspensión inyectable
A10AC01	INVIMA 2008M-0007860	Vigente	Insulina (isofana)	Diabetes cuando se requiera tratamiento con insulina.	Suspensión inyectable
A10AC01	INVIMA 2014M-0015417	Vigente	Insulina (isofana)	Diabetes mellitus cuando es necesario tratamiento con insulina.	Suspensión inyectable
A10AC01	INVIMA 2012M-012624-R2	Vigente	Insulina (isofana)	Hipoglicemiente útil en el control clínico de la diabetes mellitus.	Suspensión inyectable
A10AB04	INVIMA 2008 M-010101-R1	Vigente	Insulina lispro	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. También está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está indicada para su administración antes de las comidas.	Solución inyectable
A10AD04	INVIMA 2017M-0005552-R1	Vigente	Insulina lispro, Insulina protamina	Está indicado para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener una homeostasis de glucosa normal.	Suspensión inyectable
A10AD04	INVIMA 2008M-0008424	Vigente	Insulina lispro, Insulina protamina	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Este medicamento debe ser usado por indicación médica.	Suspensión inyectable
A10AE56	INVIMA 2017M-0017779	Vigente	Insulina Degludec, Liraglutida	XULTOPHY® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.	Solución inyectable

ATC	RS	ESTADO	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIONES	FORMA FARMACÉUTICA
A10AB01	INVIMA 2018M- 0012046-R1	Vigente	Insulina humana DNA	La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino-dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulino-dependientes; la insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como en el control de la glucosa durante el embarazo. Este tipo de insulina puede ser utilizado de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular.	Solución inyectable
A10AD01	INVIMA 2018M- 0013057-R1	Vigente	Insulina Isofano	Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.	Suspensión inyectable
A10AB04	INVIMA 2018M- 0018000	Vigente	Insulina lispro	Para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Humalog® 200 unidades/ml también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.	Solución inyectable

Tabla basada en INVIMA, corte agosto 2018.

Anexo 2. Metodología y resultados efectividad y seguridad

Revisión sistemática rápida de la literatura

A continuación, se describen en detalle los métodos y los resultados del proceso de evaluación de la efectividad y seguridad de las tecnologías seleccionadas para esclerosis múltiple recaída-remisión.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad para seleccionar los estudios, analizados en la guía u obtenidos en la actualización de la búsqueda, utilizados en la elaboración de este informe, se presentan en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Población, intervención, comparación, desenlaces y tiempo: según la pregunta PICOT descrita en el Cuadro 2. ▪ Estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, considerando revisiones con o sin metanálisis (en parejas “pairwise”, indirecto o en red). Para determinar que los estudios correspondieran a revisiones sistemáticas, se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (28). - Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: 2013-2018. - Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (metanálisis), que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace crítico, según la pregunta PICOT previamente descrita.
Criterios de exclusión	Ninguno.

Búsqueda de evidencia para la actualización

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en la base de datos Epistemonikos⁴.

Para el diseño de la estrategia de búsqueda, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de investigación en formato PICOT. La sintaxis de búsqueda se compuso de términos de lenguaje libre, truncadores y operadores booleanos. Los detalles de la búsqueda en Epistemonikos y sus resultados se presentan en el Cuadro 7.

Cuadro 7. Reporte de búsqueda electrónica de literatura (Epistemonikos).

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	26/06/2018
Rango de fecha de búsqueda	2013-2018
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Publication type: Systematic review. Systematic review question: Interventions.
Estrategia de búsqueda	(title:(Multiple Sclerosis) OR abstract:(Multiple Sclerosis) OR title:(Disseminated Sclerosis) OR abstract:(Disseminated Sclerosis)) AND (title:(natalizumab) OR abstract:(natalizumab) OR title:(Tysabri) OR abstract:(Tysabri) OR title:(Antegren) OR abstract:(Antegren) OR title:(Fingolimod) OR abstract:(Fingolimod) OR title:(Gilenya) OR abstract:(Gilenya) OR title:(Gilenia) OR abstract:(Gilenia) OR title:(teriflunomide) OR abstract:(teriflunomide) OR title:(alemtuzumab) OR abstract:(alemtuzumab) OR title:(Campath) OR abstract:(Campath) OR title:(Lemtrada) OR abstract:(Lemtrada) OR title:(MabCambath) OR abstract:(MabCambath) OR

⁴ Esta base de datos cubre la búsqueda de literatura en las siguientes fuentes: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Búsqueda realizada por última vez: Dec 8, 2018, Pubmed Búsqueda realizada por última vez: Dec 27, 2018, EMBASE Búsqueda realizada por última vez: Dec 21, 2018, CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) Búsqueda realizada por última vez: Dec 21, 2018, PsycINFO Búsqueda realizada por última vez: Dec 21, 2018, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) Búsqueda realizada por última vez: Dec 21, 2018, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Búsqueda realizada por última vez: Aug 24, 2017 - No new records have been added to DARE after 2015, The Campbell Collaboration online library Búsqueda realizada por última vez: Dec 27, 2018, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports Búsqueda realizada por última vez: Dec 1, 2018, EPPI-Centre Evidence Library Búsqueda realizada por última vez: Apr 24, 2018 (hasta: 31/03/2017), LILACS (hasta: 07/09/2016), Database of Abstracts of Reviews of Effects (hasta: 02/04/2015), Health Technology Assessment Database (hasta: 26/10/2015), Campbell library (hasta: 01/02/2015) y JBI Database of Systematic Reviews (hasta: 27/10/2016), entre otras.

	title:(Glatiramer Acetate) OR abstract:(Glatiramer Acetate) OR title:(Copaxone) OR abstract:(Copaxone) OR title:(Glatiramer) OR abstract:(Glatiramer) OR title:(Dimethyl Fumarate) OR abstract:(Dimethylfumarate) OR title:(Tecfidera) OR abstract:(Fumaderm) OR title:(BG12 compound) OR title:(peginterferon beta-1a) OR abstract:(peginterferon beta-1a) OR title:(polyethylene glycol-interferon-beta-1a) OR abstract:(polyethylene glycol-interferon-beta-1a) OR title:(PEG IFN-beta-1a) OR abstract:(PEG IFN-beta-1a) OR title:(polyethylene glycol-interferon beta-1a) OR abstract:(polyethylene glycol-interferon beta-1a) OR title:(Plegridy) OR abstract:(Plegridy) OR title:(Interferon beta-1a) OR abstract:(Interferon beta-1a) OR title:(Avonex) OR abstract:(Avonex) OR title:(Rebif) OR abstract:(Rebif) OR title:(Interferon beta-1b) OR abstract:(Interferon beta-1b) OR title:(Betaseron) OR abstract:(Betaseron) OR title:(Extavia) OR abstract:(Extavia) OR title:(Betaferon) OR abstract:(Betaferon) OR title:(Beta-IFN-1b) OR abstract:(Beta-IFN-1b)
Referencias identificadas	19
Referencias seleccionadas	6

El complemento de la búsqueda constó de referencias obtenidas de los primeros 100 resultados del motor de búsqueda Google. Los detalles de la búsqueda en Google y sus resultados se presentan en el Cuadro 8.

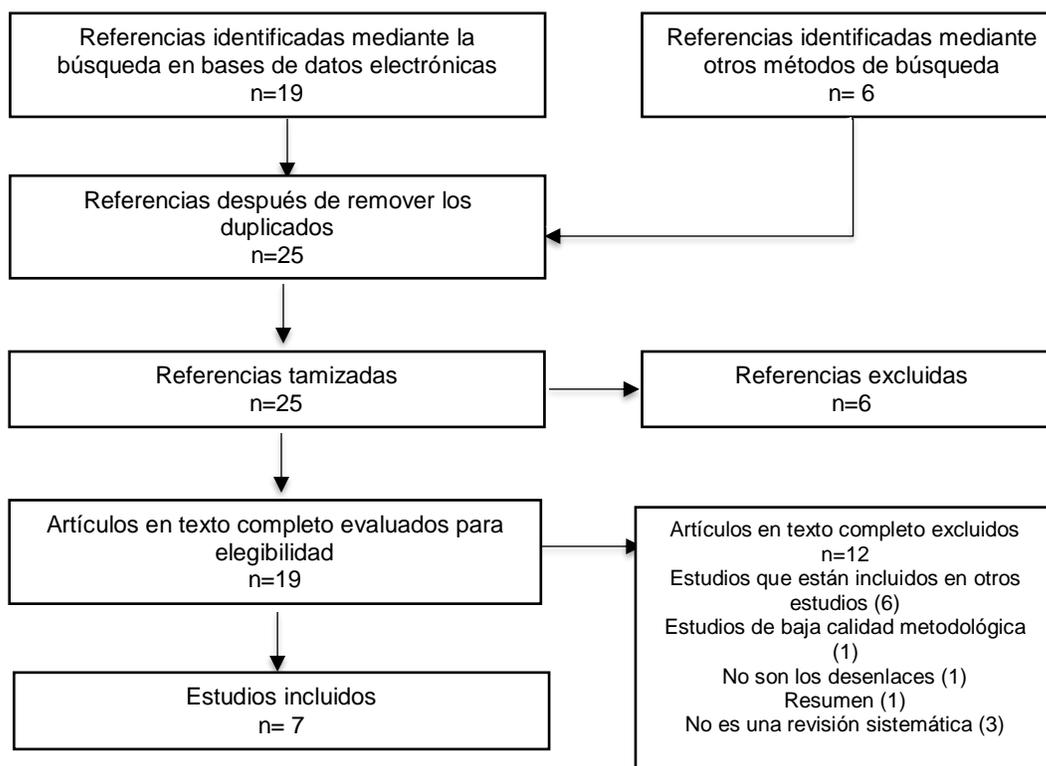
Cuadro 8. Reporte de búsqueda electrónica de literatura (Google).

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	12/07/2018
Rango de fecha de búsqueda	Ilimitado.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Primeros 50 resultados.
Estrategia de búsqueda	“Multiple Sclerosis” (natalizumab OR fingolimod OR teriflunomide OR alemtuzumab OR “Glatiramer Acetate” OR “Dimethyl Fumarate” OR “peginterferon beta-1a” OR “Interferon beta-1a” OR “Interferon beta-1b”) “systematic review”

Referencias identificadas	6
Referencias seleccionadas	1

El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura, se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA (19) (Figura 3).

Figura 3. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas.



Tamización de referencias y selección de estudios

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por un revisor (MC), que examinó los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios. Para esto, un revisor (MC) verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la lectura de cada publicación en texto completo. En

caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, consultó a un segundo revisor para orientar la decisión.

Todo el proceso se realizó con la herramienta Rayyan®. El volumen de referencias, artículos y estudios revisados, excluidos y seleccionados, se describe en detalle en el diagrama de flujo PRISMA (30) (Figura 1).

Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de los estudios excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión), se presentan en los listados 1 y 2, respectivamente.

Las referencias bibliográficas de los estudios se presentan en el Listado 1.

Listado 1. Estudios incluidos.

Referencia	Tipo de Estudio
Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2015; 9(9):CD011381.	Revisión sistemática de la literatura y metanálisis de comparaciones indirectas.
Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2015; 4(4):CD011076.	Revisión sistemática de la literatura.
Riera R, Porfirio GJM, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2016; 4:CD011203.	Revisión sistemática de la literatura.
La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2016; 4:CD009371.	Revisión sistemática de la literatura.
La Mantia L, Pietrantonj C Di, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2016; 11(11):CD009333.	Revisión sistemática de la literatura.
Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. <i>BMJ Open</i> . 2017; 7(3):1–10. (Google).	Revisión sistemática de la literatura y metanálisis de comparaciones indirectas.
He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis [Internet]. Vol. 3, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2016. p. CD009882.	Revisión sistemática de la literatura.

Listado 2. Estudios excluidos en la fase de selección por texto completo y razones para su exclusión.

Referencia	Razón
Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2016 Sep; 9:23-30. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.001. (Google)	Desenlaces a corto plazo (menor a un año).
Fox R, Hutchinson M, Havrdova E, Kurukulasuriya N, Siddiqui K, Sarda S. Systematic review and mixed treatment comparison of delayed-release dimethyl fumarate and other disease-modifying therapies in treatment-naïve patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (P3.243). <i>Neurology [Internet]</i> . 2015; 84(14 Supplement). (Google).	Resumen.
Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2017; 18(15): 1649-1660. (Google).	Revisión narrativa.
Chan A, Cutter G, Fox RJ, Xiao J, Lewin JB, Edwards MR. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: Results of a matching-adjusted indirect comparison. <i>J Comp Eff Res</i> . 2017; 6(4):313–23. (Google).	Metanálisis no sistemático. Analizó estudios ya incluidos en otra publicación.
Tice JA, Chapman R, Kumar V, Loos AM, Liu S, Seidner M, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing- Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value: Draft Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review; 2016. (Google)	Estudios incluidos en revisión de mejor calidad.
Venci JV, Gandhi MA. Dimethyl Fumarate (Tecfidera): A New Oral Agent for Multiple Sclerosis. <i>Ann Pharmacother</i> . 2013; 47(12):1697–702.	Revisión narrativa.
Xu M, Lu X, Fang J, Zhu X, Wang J. The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Clin Neurosci [Internet]</i> . 2016;33:28–31	Estudios incluidos en otra revisión.
Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>CNS Drugs [Internet]</i> . 2016; 30(10):909–29.	Estudios incluidos en otra revisión.
Tsvigoulis G, AH K, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al. The Efficacy of Natalizumab versus	Estudios incluidos en otra revisión.

Referencia	Razón
Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. PLoS One [Internet]. 2016; 11(9):e0163296.	
Zagmutt FJ, Carroll CA. Meta-analysis of adverse events in recent randomized clinical trials for dimethyl fumarate, glatiramer acetate and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Int J Neurosci. 2015; 125(11):798–807.	Estudios incluidos en otra revisión.
Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2014; 12(3):256–68.	Estudios incluidos en otra revisión.
Filippini G, Giovane C Del, Vacchi L, D'Amico R, Pietrantonj C Di, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013; 6(6):CD008933.	Estudios incluidos en otra revisión.

Evaluación de la calidad de los estudios

El riesgo de sesgos de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorado por un revisor (MC) que empleó la herramienta ROBIS (17) para revisiones sistemáticas tradicionales e IQWiG (18) para revisiones de comparaciones indirectas. La evidencia disponible que apoya la evaluación efectividad y seguridad de los medicamentos para el tratamiento de la EM-RR es de alta calidad. A continuación, se describen el resumen de la evaluación del riesgo de sesgos con la herramienta IQWiG adaptada al español y con ROBIS.

Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metanálisis de comparaciones indirectas o metanálisis en red (IQWiG).

Cuadro 9. Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metanálisis de comparaciones indirectas o metanálisis en red.	
Estudio: Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015; 9(9):CD011381.	
Criterio	Juicio
1. ¿Se ha establecido <i>a priori</i> la pregunta? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción clara de la pregunta. ▪ Transferencia a una hipótesis estadística. ▪ Explicación de las desviaciones a partir del plan establecido originalmente. 	Sí
2. ¿Se ha explicado suficientemente la justificación para el uso de una comparación indirecta?	Sí
3. ¿Se ha explicado suficientemente la selección de un comparador común en lugar de una comparación directa?	Sí
4. ¿Se ha realizado una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura, y esta se ha descrito en detalle? <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Para la intervención de interés primario? ▪ ¿Para el comparador común? 	Sí
5. ¿Se han usado y descrito criterios de inclusión y exclusión inicialmente definidos?	Sí
6. ¿Hubo un reporte completo de todos los datos relevantes de los estudios? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Características de todos los estudios incluidos. ▪ Evaluación de todos los estudios incluidos. ▪ Gráficos de la red, descripción de la geometría de la red. ▪ Para todos los desenlaces relevantes, comparaciones y subgrupos: <ul style="list-style-type: none"> - Resultados individuales de todos los estudios (las estimaciones del efecto y sus correspondientes intervalos de confianza). - Estimaciones del efecto e intervalos de confianza a partir de los metanálisis en parejas. 	Sí
7. ¿Se han investigado los supuestos principales, y se han tratado adecuadamente los resultados de esta investigación? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Similitud (transitividad). ▪ Homogeneidad. ▪ Consistencia (coherencia). 	Sí
8. ¿Se han usado herramientas estadísticas adecuadas, y ellas se han descrito con suficiente detalle?	Sí



<ul style="list-style-type: none"> • Uso de comparaciones indirectas ajustadas. • Tratamiento de estudios con múltiples grupos. • Detalles técnicos (especialmente, cuando se usan modelos bayesianos). • Código de programación. • Análisis de sensibilidad. 	
<p>9. ¿Se han descrito las limitaciones y estas se han discutido suficientemente?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calidad y exhaustividad de la base de datos. • Incertidumbres metodológicas, análisis de sensibilidad. • Conflictos con los supuestos principales. 	Sí
<p>Valoración global de la calidad metodológica: Alta</p>	

Cuadro 10. Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metanálisis de comparaciones indirectas o metanálisis en red.

Estudio: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–10.

criterio	Juicio
<p>1. ¿Se ha establecido <i>a priori</i> la pregunta?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción clara de la pregunta. • Transferencia a una hipótesis estadística. • Explicación de las desviaciones a partir del plan establecido originalmente. 	Sí
<p>2. ¿Se ha explicado suficientemente la justificación para el uso de una comparación indirecta?</p>	Sí
<p>3. ¿Se ha explicado suficientemente la selección de un comparador común en lugar de una comparación directa?</p>	No
<p>4. ¿Se ha realizado una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura, y esta se ha descrito en detalle?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Para la intervención de interés primario? • ¿Para el comparador común? 	Sí
<p>5. ¿Se han usado y descrito criterios de inclusión y exclusión inicialmente definidos?</p>	Sí
<p>6. ¿Hubo un reporte completo de todos los datos relevantes de los estudios?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características de todos los estudios incluidos. • Evaluación de todos los estudios incluidos. • Gráficos de la red, descripción de la geometría de la red. • Para todos los desenlaces relevantes, comparaciones y subgrupos: • Resultados individuales de todos los estudios (las estimaciones del efecto y sus correspondientes intervalos de confianza). • Estimaciones del efecto e intervalos de confianza a partir de los metanálisis en parejas. 	Sí
<p>7. ¿Se han investigado los supuestos principales, y se han tratado adecuadamente los resultados de esta investigación?</p>	No



<ul style="list-style-type: none"> ▪ Similitud (transitividad). ▪ Homogeneidad. ▪ Consistencia (coherencia). 	
<p>8. ¿Se han usado herramientas estadísticas adecuadas, y ellas se han descrito con suficiente detalle?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de comparaciones indirectas ajustadas. ▪ Tratamiento de estudios con múltiples grupos. ▪ Detalles técnicos (especialmente, cuando se usan modelos bayesianos). ▪ Código de programación. ▪ Análisis de sensibilidad. 	Parcial
<p>9. ¿Se han descrito las limitaciones y estas se han discutido suficientemente?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Calidad y exhaustividad de la base de datos. ▪ Incertidumbres metodológicas, análisis de sensibilidad. ▪ Conflictos con los supuestos principales. 	Parcial
Valoración global de la calidad metodológica: Baja	

Cuadro 11. Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metanálisis de comparaciones indirectas o metanálisis en red.

Estudio: Tice JA, Chapman R, Kumar V, Loos AM, Liu S, Seidner M, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing- Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value: Draft Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review; 2016.

Criterio	Juicio
<p>2. ¿Se ha establecido <i>a priori</i> la pregunta?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción clara de la pregunta. ▪ Transferencia a una hipótesis estadística. ▪ Explicación de las desviaciones a partir del plan establecido originalmente. 	No
<p>3. ¿Se ha explicado suficientemente la justificación para el uso de una comparación indirecta?</p>	No
<p>4. ¿Se ha explicado suficientemente la selección de un comparador común en lugar de una comparación directa?</p>	No
<p>5. ¿Se ha realizado una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura, y esta se ha descrito en detalle?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Para la intervención de interés primario? ▪ ¿Para el comparador común? 	No
<p>6. ¿Se han usado y descrito criterios de inclusión y exclusión inicialmente definidos?</p>	No
<p>7. ¿Hubo un reporte completo de todos los datos relevantes de los estudios?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Características de todos los estudios incluidos. ▪ Evaluación de todos los estudios incluidos. ▪ Gráficos de la red, descripción de la geometría de la red. ▪ Para todos los desenlaces relevantes, comparaciones y subgrupos: • Resultados individuales de todos los estudios (las estimaciones del efecto y sus correspondientes intervalos de confianza). • Estimaciones del efecto e intervalos de confianza a partir de los metanálisis en parejas. 	Sí
<p>8. ¿Se han investigado los supuestos principales, y se han tratado adecuadamente los</p>	No

<p>resultados de esta investigación?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Similitud (transitividad). ▪ Homogeneidad. ▪ Consistencia (coherencia). 	
<p>9. ¿Se han usado herramientas estadísticas adecuadas, y ellas se han descrito con suficiente detalle?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de comparaciones indirectas ajustadas. ▪ Tratamiento de estudios con múltiples grupos. ▪ Detalles técnicos (especialmente, cuando se usan modelos bayesianos). ▪ Código de programación. ▪ Análisis de sensibilidad. 	Sí
<p>10. ¿Se han descrito las limitaciones y estas se han discutido suficientemente?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Calidad y exhaustividad de la base de datos. ▪ Incertidumbres metodológicas, análisis de sensibilidad. ▪ Conflictos con los supuestos principales. 	No
<p>Valoración global de la calidad metodológica: Baja</p>	

Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metanálisis tradicional (ROBIS).

Cuadro 12. Evaluación del riesgo de sesgos con ROBIS (Xu 2015).

<p>Título de la revisión: Dimethyl fumarate for multiple sclerosis Autor principal y año de publicación: Zhu Xu 2015 Fecha de la evaluación: 09/07/18</p>		
<p>Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos</p>		
Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
<p>1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios</p>	<p>Baja.</p>	<p>La revisión hace mención a un protocolo previo y se señalan los cambios. Los criterios de elegibilidad son claros en cuanto a diagnóstico (McDonald y Poser) y dosis. No son claros en cuanto a la dosis de los controles, pero se asume que se trata de cualquier dosis. Sólo incluyen estudios en paralelo y los autores no dan ninguna explicación. Sin embargo, dada la evolución de la enfermedad y sus desenlaces no parece que hubiese estudios publicados de tipo cruzado. También excluyen estudios con seguimiento menor a un año. No ofrecen ninguna explicación, sin embargo, es</p>

		conveniente medir los desenlaces de progresión a más de un año dada la evolución de la enfermedad. No hubo restricción en los criterios de elegibilidad basados en las fuentes de información.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja.	Búsqueda de bases de datos incluye CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINALH y LILACS. Además registros de estudios experimentales. Los autores contactaron expertos y a la industria farmacéutica, además revisaron resúmenes de conferencias y listas de referencias para identificar estudios adicionales. Los autores presentan los términos y estructura genérica de la búsqueda (Apéndice 1). La tamización y selección en texto completo de las referencias fueron realizadas por más de un revisor independiente.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Baja.	Dos autores extrajeron la información que fue registrada en un formato de recolección estandarizado. Los autores recolectaron los datos necesarios tal como aparecen en los gráficos de bosque. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane por dos revisores independientes.
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja.	Los estudios seleccionados fueron dos y esto fue consistente a través de toda la publicación. Los autores utilizaron efectos aleatorios cuando la heterogeneidad estadística fue alta, de lo contrario, utilizaron efectos fijos. Los autores sólo encontraron dos artículos, razón por la cual no realizaron gráficos de embudo. Los autores presentan análisis de sensibilidad de peor desenlace para ambos brazos. Los autores califican la calidad global del bloque de evidencia como de baja a moderada.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?	Sí.
B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	Sí.
C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	Sí.
Riesgo de sesgos en la revisión	Bajo.
Justificación para el riesgo: La preocupación es baja con los ítems de la fase 2. Los autores discuten las limitaciones del estudio. Las conclusiones reflejan lo que muestran los resultados.	

Cuadro 13. Evaluación del riesgo de sesgos con ROBIS (Riera 2016).

Título de la revisión: Alemtuzumab for multiple sclerosis Autor principal y año de publicación: Rachel Riera 2016 Fecha de la evaluación: 09/07/18		
Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos		
Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja.	La revisión hace mención a un protocolo previo y se señalan los cambios. Los criterios de elegibilidad son claros en cuanto a diagnóstico (McDonald y Poser), dosis y los controles. Restringieron los estudios cruzados y los autores no dan ninguna explicación. Sin embargo, dada la evolución de la enfermedad y sus desenlaces no parece que hubiese estudios publicados de este tipo. No hubo restricción en los criterios de elegibilidad basados en las fuentes de información.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja.	Búsqueda de bases de datos incluye CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINALH y LILACS. Además registros



		de estudios experimentales. Los autores contactaron expertos y la industria farmacéutica, además revisaron referencias bibliográficas para identificar estudios adicionales. Los autores presentan los términos de la búsqueda, pero no la estrategia de la misma. La tamización y lectura de texto completo de las referencias fueron realizadas por más de un revisor independiente.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Baja.	Tres autores extrajeron la información que fue registrada en un formato de recolección. No está claro si se realizó un piloto para probar el formato. Los autores recolectaron los datos necesarios tal como aparece en los gráficos de bosque. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane por tres revisores independientes.
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja.	Los estudios seleccionados fueron tres y esto fue consistente a través de toda la publicación. En algunos diagramas de bosque, uno de los estudios fue excluido porque no presentó el desenlace (sección de Datos y Análisis). Los autores explican las desviaciones al protocolo. Los autores utilizaron efectos fijos o aleatorios según la heterogeneidad encontrada. En caso de heterogeneidad alta los autores utilizaron efectos aleatorios. Los autores sólo encontraron tres artículos, razón por la cual no realizaron gráficos de embudo. Además, la información para realizar el análisis de sensibilidad no estaba disponible. Los autores se refieren a la calidad de los estudios como de baja (globalmente) en los resultados de la revisión.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

D. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?	Sí.
E. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	Sí.
F. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	Sí.
Riesgo de sesgos en la revisión	Bajo.
Justificación para el riesgo: La preocupación es baja con los ítems de la fase 2. Los autores discuten las limitaciones del estudio. Las conclusiones reflejan lo que muestran los resultados.	

Cuadro 14. Evaluación del riesgo de sesgos con ROBIS (La Mantia 2016^a).

Título de la revisión: Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis Autor principal y año de publicación: Loredana La Mantia 2016 Fecha de la evaluación: 09/07/18		
Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos		
Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja.	La revisión hace mención a un protocolo previo y se señalan los cambios. Los criterios de elegibilidad son claros en cuanto a diagnóstico (McDonald), dosis y los controles. Restringieron los estudios cruzados y los autores no dan ninguna explicación. Sin embargo, dada la evolución de la enfermedad y sus desenlaces no parece que hubiese estudios publicados de este tipo. No hubo restricción en los criterios de elegibilidad basados en las fuentes de información.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja.	Búsqueda de bases de datos incluye CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINALH y LILACS. Además registros

		de estudios experimentales. Los autores contactaron expertos, además revisaron reportes de la FDA, resúmenes de conferencias y listas de referencias para identificar estudios adicionales. Los autores presentan los términos y estructura genérica de la búsqueda (Apéndice 1). La tamización de las referencias fue realizada por más de un revisor independiente. No está claro en el artículo pero se asume que los mismos revisores que hicieron la tamización realizaron la selección en texto completo.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Baja.	Tres autores extrajeron la información que fue registrada en un formato de recolección. No está claro si se realizó un piloto para probar el formato. Los autores recolectaron los datos necesarios tal como aparece en los gráficos de bosque. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane por tres revisores independientes.
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja.	Fueron seis los estudios seleccionados y esto fue consistente a través de toda la publicación. La discrepancia con el número de estudios en el flujograma PRISMA se debe a que son publicaciones auxiliares al estudio principal. Los autores explican las desviaciones al protocolo. Los autores utilizaron efectos aleatorios. Los autores sólo encontraron seis artículos, razón por la cual no realizaron gráficos de embudo. Además, no se encuentra información sobre el análisis de sensibilidad. Los autores califican la calidad global del bloque de evidencia como de baja a moderada.
Riesgo de sesgos en la revisión		
Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:		
G. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las	Sí.	

preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?	
H. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	Sí.
I. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	Sí.
Riesgo de sesgos en la revisión	Bajo.
Justificación para el riesgo: La preocupación es baja con los ítems de la fase 2. Los autores discuten las limitaciones del estudio. Las conclusiones reflejan lo que muestran los resultados.	

Cuadro 15. Evaluación del riesgo de sesgos con ROBIS (La Mantia 2016b).

Título de la revisión: Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Autor principal y año de publicación: Loredana La Mantia 2016 Fecha de la evaluación: 09/07/18		
Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos		
Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja.	La revisión hace mención a un protocolo previo y se señalan los cambios. Los criterios de elegibilidad son claros en cuanto a diagnóstico (McDonald y Poser), controles y dosis. Incluyen estudios cruzados y en paralelo. Excluyen estudios con periodos de tratamiento inferiores a 3 meses; no ofrecen ninguna explicación al respecto. Se asume que es el periodo mínimo de tratamiento para esta condición. No hubo restricción en los criterios de elegibilidad basados en las fuentes de información.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja.	Búsqueda de bases de datos incluye CENTRAL, EMBASE, MEDLINE,

		CINALH y LILACS. Además registros de estudios experimentales. Los autores contactaron a la industria farmacéutica, además revisaron resúmenes de conferencias y listas de referencias para identificar estudios adicionales. Los autores presentan los términos y estructura genérica de la búsqueda (Apéndice 1). La tamización y selección en texto completo de las referencias fueron realizadas por más de un revisor independiente.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	No clara.	No hay mención a cómo se realizó la extracción de datos. En la sección destinada para esa información aparecen datos de la actualización del protocolo y la selección de estudios. Probablemente se trate de un error de digitación. Los autores recolectaron los datos necesarios tal como aparecen en los gráficos de bosque. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane por dos revisores independientes.
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja.	Los estudios seleccionados fueron seis y esto fue consistente a través de toda la publicación. Un estudio no hizo parte del metanálisis porque fue detenido tempranamente y no se contó con datos para incluirlo. Los autores utilizaron efectos aleatorios cuando la heterogeneidad estadística fue alta, de lo contrario, utilizaron efectos fijos. Los datos se presentaron con efectos aleatorios. Los autores sólo encontraron seis artículos, razón por la cual no realizaron gráficos de embudo. Los autores presentan análisis de sensibilidad (tablas 3 y 4). Los autores califican la calidad global del bloque de evidencia como moderada.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

J. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?	No se abordó la preocupación de la extracción de datos. Posiblemente se trató de un problema de digitación del manuscrito.
K. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	Sí.
L. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	Sí.
Riesgo de sesgos en la revisión	Bajo.
Justificación para el riesgo: La preocupación es baja con los ítems de la fase 2, excepto para la extracción de datos que fue poco clara. Dado que se trata de una revisión Cochrane, lo más probable es que se haya realizado la extracción de datos de forma adecuada y el error se deba a un problema en la digitación del manuscrito. Los autores discuten las limitaciones del estudio. Las conclusiones reflejan lo que muestran los resultados.	

Cuadro 16. Evaluación del riesgo de sesgos con ROBIS (He 2016).

Título de la revisión: Teriflunomide for multiple sclerosis Autor principal y año de publicación: Dien He 2016 Fecha de la evaluación: 16/07/18		
Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos		
Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja.	La revisión hace mención a un protocolo previo y se señalan los cambios. Los criterios de elegibilidad son claros en cuanto a diagnóstico (McDonald y Poser), dosis y los controles. Restringieron a los experimentos clínicos paralelos y los autores no dan ninguna explicación. Sin embargo, dada la evolución de la enfermedad y sus desenlaces no parece que hubiese estudios publicados de este tipo. No hubo restricción en los criterios de elegibilidad basados en las fuentes de información.



<p>2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios</p>	<p>Baja.</p>	<p>Búsqueda de bases de datos incluye CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINALH y LILACS. Además registros de estudios experimentales. Los autores contactaron expertos y la industria farmacéutica, además revisaron referencias bibliográficas para identificar estudios adicionales y resúmenes de congresos del tema. Los autores presentan los términos de la búsqueda y la estrategia de la misma. La tamización y lectura de texto completo de las referencias fueron realizadas por más de un revisor independiente.</p>
<p>3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p>	<p>No clara.</p>	<p>Dos autores extrajeron la información que fue registrada en un formato de estandarizado. Los autores recolectaron los datos necesarios tal como aparece en la sección de extracción de datos. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane por dos revisores independientes.</p>
<p>4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p>	<p>Baja.</p>	<p>Fueron cinco estudios seleccionados y esto fue consistente a través de toda la publicación. Los autores realizaron una síntesis narrativa de los datos. Los autores explican las desviaciones al protocolo en términos de desenlaces y coinciden con la realidad. Los autores realizan una síntesis cualitativa por heterogeneidad en los métodos y en las intervenciones. Los autores sólo realizaron análisis de sensibilidad para determinar el impacto de las pérdidas en los resultados. Los autores se refieren a la calidad de los estudios como de baja (globalmente) en la conclusión de la revisión y hacen mención al análisis de sensibilidad en las tablas GRADE.</p>

Riesgo de sesgos en la revisión

Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

M. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?	No se abordó la preocupación de la extracción de datos. Posiblemente se trató de un problema de digitación del manuscrito.
N. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	Sí.
O. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	Sí.
Riesgo de sesgos en la revisión	Bajo.
Justificación para el riesgo: La preocupación es baja con los ítems de la fase 2, excepto para la extracción de datos que fue poco clara. Dado que se trata de una revisión Cochrane, lo más probable es que se haya realizado la extracción de datos de forma adecuada y el error se deba a un problema en la digitación del manuscrito. Los autores discuten las limitaciones del estudio. Las conclusiones reflejan lo que muestran los resultados.	

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (MC) realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces de interés, a partir de las tablas de evidencia de las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia.

La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en la publicación original de la revisión incluida en la síntesis.

Tablas de Evidencia

Cuadro 17. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, Tramacere 2016.

Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple recaída-remisión (EM-RR).							
Pacientes o población: pacientes con EM-RR.							
Intervención: cualquier inmunomodulador o inmunosupresor utilizado para EM-RR.							
Comparación: placebo.							
Referencia: Tramacere I, C DG, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;9(9):CD011381.							
Intervención	Ilustración de riesgos comparativos		Efecto relativo (IC 95 %)	SUCRA	No. de participantes (estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Razones para disminuir la certeza en la evidencia
	Riesgo asumido con placebo	Riesgo correspondiente con la intervención (IC 95 %)					
Posibilidad de experimentar una o más recaídas en 12 meses							
Alemtuzumab	Bajo		RR 0.40 (0.31 – 0.51)	97%	—	Modera da	Disminuyó un grado debido al riesgo de sesgos – la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgos en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace.
	41x100	16x100 (13 a 21)					
	Alto						
	89x100	36x100 (28 a 45)					
Natalizumab	Bajo		RR 0.56 (0.43 – 0.73)	85%	942 (1 estudio)	Alta	—
	41x100	23x100 (18 a 30)					
	Alto						
	89x100	26x100 (38 a 65)					
Fingolimod	Bajo		RR 0.63 (0.53 – 0.74)	80%	2355 (2 estudios)	Baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y otro grado por inconsistencia - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgos en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; I ² = 82 % (P = 0.02).
	41x100	32x100 (27 a 38)					
	Alto						
	89x100	69x100 (58 a 83)					
Dimetilfumarato	Bajo		RR 0.78 (0.65 – 0.93)	55%	2307 (2 estudios)	Modera da	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y un grado por inconsistencia - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la
	41x100	32x100 (27 a 38)					
	Alto						
	89x100	69x100					



	0	(58 a 83)					asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; $I^2 = 82\%$ ($P = 0.02$).
Inmunoglobulinas	Bajo		RR 0.78 (0.61 – 1.00)	53%	219 (3 estudios)	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo, dos grados por inconsistencia y uno por imprecisión - la mayoría de estudios con riesgo poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; $I^2 = 83\%$ ($P = 0.003$) y diferencias entre los tau-cuadrado de pareados y común; intervalos de confianza amplios.
	41x100	32x100 (25 a 41)					
	Alto						
	89x100	69x100 (54 a 89)					
Acetato de glatirámero	Bajo		RR 0.80 (0.68 – 0.93)	52%	2416 (4 estudios)	Modera da	Disminuyó un grado por inconsistencia - intervalo de predicción amplio.
	41x100	33x100 (28 a 38)					
	Alto						
	89x100	71x100 (61 a 83)					
Teriflunomide	Bajo		RR 0.84 (0.72 – 0.99)	42%	2257 (2 estudios)	Baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y un grado por inconsistencia - la mayoría de estudios con riesgo poco claro sobre sesgos en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; intervalo de predicción amplio.
	41x100	32x100 (25 a 42)					
	Alto						
	89x100	70x100 (54 a 91)					
Interferón beta-1a (Rebif)	Bajo		RR 0.87 (0.76 – 1.01)	36%	853 (2 estudios)	Baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y un grado por inconsistencia - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgos en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; $I^2 = 88\%$ ($P = 0.004$)
	41x100	36x100 (31 a 41)					
	Alto						
	89x100	77x100 (68 a 90)					
Peginterferón beta-1a	Bajo		RR 0.89 (0.70 – 1.13)	33%	1512 (1 estudio)	Baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y un grado por imprecisión - el único estudio que contribuyó a este estimado tiene riesgo poco claro en el dominio de cegamiento del evaluador del desenlace; intervalos de confianza amplios.
	41x100	36x100 (29 a 46)					
	Alto						
	89x100	79x100 (62 a 100)					
Interferon beta-1b (Betaferon)	Bajo		RR 0.98 (0.54 – 1.75)	27%	—	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo - la mayoría de estudios con riesgo poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; intervalos de
	41x100	36x100 (22 a 72)					
	Alto						
	89x100	87x100					



	0	(48 a 100)					confianza amplio.
Interferon beta-1a (Avonex)	Bajo		RR 0.93 (0.78 – 1.10)	25%	301 (1 estudio)	Modera da	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace.
	41x10 0	38x100 (22 a 72)					
	Alto						
	89x10 0	83x100 (69 a 98)					
Interferones beta	Bajo		RR 1.05 (0.61 – 1.79)	20%	—	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo, un grado por evidencia indirecta y dos grados por imprecisión - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; evidencia indirecta de la población; intervalos de confianza amplios.
	41x10 0	43x100 (25 a 73)					
	Alto						
	89x10 0	93x100 (54 a 100)					
Posibilidad de experimentar una o más recaídas en 24 meses							
Alemtuzumab	Bajo		RR 0.46 (0.38 – 0.55)	96%	—	Modera da	Disminuyó un grado debido al riesgo de sesgos – la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgos en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace.
	57x10 0	26x100 (22 a 31)					
	Alto						
	85x10 0	39x100 (32 a 47)					
Natalizumab	Bajo		RR 0.56 (0.43 – 0.66)	88%	942 (1 estudio)	Alta	—
	57x10 0	32x100 (27 a 38)					
	Alto						
	85x10 0	48x100 (40 a 56)					
Fingolimod	Bajo		RR 0.72 (0.64 – 0.81)	71%	2355 (2 estudios)	Modera da	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo - la mayoría de estudios con riesgo poco claro sobre sesgos en los dominios de ocultamiento de la asignación.
	57x10 0	41x100 (36 a 46)					
	Alto						
	85x10 0	61x100 (54 a 69)					
Inmunoglobulinas	Bajo		RR 0.74 (0.61 – 1.00)	66%	190 (2 estudios)	Modera da	Disminuyó un grado por inconsistencia intervalos de predicción amplios.
	57x10 0	42x100 (34 a 52)					
	Alto						
	85x10 0	69x100 (54 a 89)					
Acetato de	Bajo		RR	48%		Modera	Disminuyó un grado por



glatirámero	57x100	47x100 (43 a 52)	0.83 (0.75 – 0.91)		1024 (3 estudios)	da	inconsistencia - intervalo de predicción amplio.
	Alto						
	85x100	71x100 (64 a 7)					
Interferon beta-1b (Betaferon)	Bajo		RR 0.85 (0.77 – 0.94)	42%	372 (1 estudio)	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y dos grados por inconsistencia- la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; intervalos de predicción amplios.
	57x100	48x100 (44 a 54)					
	Alto						
Interferon beta-1a (Rebif)	Bajo		RR 0.86 (0.77 – 0.95)	39%	560 (1 estudio)	Baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y un grado por inconsistencia- la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; intervalos de predicción amplios.
	57x100	49x100 (44 a 54)					
	Alto						
Interferones beta	Bajo		RR 0.89 (0.56 – 1.42)	33%	—	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo, un grado por evidencia indirecta y un grado por imprecisión - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; evidencia indirecta de la población (un estudio unicéntrico contribuyó 50 % del estimado); intervalos de confianza amplios.
	57x100	51x100 (32 a 81)					
	Alto						
Teriflunomide	Bajo		RR 0.88 (0.75 – 1.03)	32%	1088 (1 estudio)	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y un grado por imprecisión - el único estudio incluido con alto riesgo de sesgo en el cegamiento del evaluador del desenlace; intervalo de confianza amplio.
	57x100	50x100 (43 a 59)					
	Alto						
Dimetilfumarato	Bajo		RR 0.89 (0.81 – 0.98)	30%	2307 (2 estudios)	Modera da	Disminuyó un grado por inconsistencia - intervalo de predicción amplio.
	57x100	51x100 (46 a 56)					
	Alto						
Interferon beta-1a (Avonex)	Bajo		RR 0.91	22%	1198 (2)	Baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo y un grado por
	57x100	52x100					



	0	(47 a 58)	(0.82 – 1.02)		estudios)		inconsistencia - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; inconsistencia en los bucles de evidencia.
	Alto						
	85x100	83x100 (70 a 87)					
Posibilidad de que la discapacidad empeore en 24 meses							
	Bajo						
Alemtuzumab	25x100	9x100 (6 a 12)	RR 0.35 (0.26 – 0.48)	94%	—	Baja	Disminuyó un grado debido al riesgo de sesgos y otro grado por evidencia indirecta – la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgos en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; desenlaces subrogados en la mayoría de estudios que contribuyeron al estimador.
	Alto						
	52x100	18x100 (15 a 25)					
Natalizumab	Bajo		RR 0.64 (0.49 – 0.85)	74%	942 (1 estudio)	Modera da	Disminuyó un grado por evidencia indirecta – desenlace subrogado.
	25x100	16x100 (12 a 21)					
	Alto						
Acetato de glatirámero	Bajo		RR 0.77 (0.64 – 0.92)	58%	1024 (3 estudios)	Muy baja	Disminuyó un grado por evidencia indirecta y otro por inconsistencia - desenlaces subrogados en la mayoría de estudios que contribuyen al estimador; intervalo de predicción amplio y bucles de evidencia inconsistentes.
	25x100	19x100 (43 a 52)					
	Alto						
Inmunoglobulinas	Bajo		RR 0.70 (0.39 – 1.27)	56%	190 (2 estudios)	Muy baja	Disminuyó un grado por evidencia indirecta, un grado por inconsistencia y dos grados por imprecisión - desenlaces subrogados en la mayoría de estudios que contribuyen al estimador; intervalo de predicción amplio; intervalos de confianza amplios.
	25x100	18x100 (10 a 32)					
	Alto						
Interferon beta-1b (Betaferon)	Bajo		RR 0.79 (0.65 – 0.97)	51%	372 (1 estudio)	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo, un grado por evidencia indirecta y dos grados por inconsistencia- la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; desenlaces subrogados en la mayoría de estudios que
	25x100	20x100 (17 a 23)					
	Alto						
	52x100	42x100 (35 a 49)					



							contribuyeron al estimador; intervalos de predicción amplios e inconsistencia en los bucles de evidencia.
Interferones beta	Bajo		RR 0.83 (0.34 – 2.07)	40%	—	Muy baja	Disminuyó un grado por evidencia indirecta, un grado por inconsistencia y dos grados por imprecisión - evidencia indirecta de la población y desenlace subrogado poco claro (un estudio contribuyó a 50 % del estimado); intervalos de predicción amplios; intervalos de confianza amplios.
	25x10 0	21x100 (9 a 52)					
	Alto						
	52x10 0	43x100 (18 a 100)					
Interferones beta-1a (Rebif)	Bajo		RR 0.86 (0.69 – 1.06)	36%	560 (1 estudio)	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo, un grado por evidencia indirecta, un grado por inconsistencia y un grado por imprecisión - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; desenlaces subrogados en la mayoría de estudios que contribuyeron al estimador; inconsistencia en los bucles de evidencia; intervalos de confianza amplios.
	25x10 0	22x100 (17 a 26)					
	Alto						
	52x10 0	45x100 (36 a 55)					
Fingolimod	Bajo		RR 0.86 (0.73 – 1.03)	34%	2355 (2 estudios)	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo, un grado por evidencia indirecta y un grado por imprecisión - estudios con riesgo poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación; desenlaces subrogados; intervalos de confianza amplios.
	25x10 0	22x100 (18 a 26)					
	Alto						
	52x10 0	45x100 (38 a 54)					
Teriflunomide	Bajo		RR 0.87 (0.69 – 1.10)	34%	1088 (1 estudio)	Baja	Disminuyó un grado por evidencia indirecta y un grado por imprecisión - desenlace subrogado; intervalo de confianza amplio.
	25x10 0	22x100 (17 a 28)					
	Alto						
	52x10 0	45x100 (36 a 57)					
Interferon beta-1a (Avonex)	Bajo		RR 0.93 (0.77 – 1.13)	21%	1198 (2 estudios)	Muy baja	Disminuyó un grado por riesgo de sesgo, un grado por evidencia indirecta y dos grados por inconsistencia - la mayoría de estudios con riesgo alto o poco claro sobre sesgo en los dominios de ocultamiento de la asignación o cegamiento del evaluador del desenlace; desenlaces subrogados en la
	Bajo						
	25x10 0	23x100 (19 a 28)					
	Alto						

						mayoría de estudios que contribuyen a este estimador; $I^2 = 57\%$ ($P = 0.13$), inconsistencia en los bucles de evidencia.
	52x100	48x100 (40 a 59)				

Fuente: Tramacere y cols. 2015 (10).

Cuadro 18. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, Riera 2016.

Paciente o población: Esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: alemtuzumab 12 mg

Comparación: interferon beta-1a (Rebif)

Referencia: Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;4:CD011203.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados [†] (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con interferon beta-1a (Rebif)	Riesgo con Alemtuzumab 12 mg				
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con : Número de pacientes con lesiones T2 hiperintensas nuevas en la RNM seguimiento: media 24 meses	69 por 100	51 por 100 (41 a 63)	RR 0.74 (0.59 a 0.91)	1238 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Disminuye un grado por inconsistencia seria: heterogeneidad alta, $I^2 = 80\%$. Disminuye un grado por imprecisión seria: intervalo de confianza amplio que cruza el umbral inferior de efectividad.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Cuadro 19. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, La Mantia 2016.

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Fingolimod 0.5 mg

Comparación: placebo



Referencia: La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;4:CD009371.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Fingolimod 0.5 mg			
Lesiones RNM (LT2) evaluado con : Cambio promedio del total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM seguimiento: media 12 meses	La media lesiones RNM era 0 %	La media lesiones RNM en el grupo de intervención fue 15.3 % menor (24.34 menor a 6.26 menor)	733 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado))	⊕⊕ ○ BAJA ^{a,b}	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: pérdidas asimétricas entre los grupos. Disminuye un grado por imprecisión: intervalos de confianza amplios.
Lesiones RNM (LT2) evaluado con : Cambio promedio del total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM seguimiento: media 24 meses	La media lesiones RNM era 0 %	La media lesiones RNM en el grupo de intervención fue 20.43 % menos (34.03 menos a 6.83 menos)	1216 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ ○ BAJA ^{b,c}	Disminuye un grado por imprecisión: intervalos de confianza amplios. Disminuye un grado por riesgo de sesgo: pérdidas asimétricas entre los grupos en un estudio y ocultamiento de la asignación poco claro en el restante.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Cuadro 20. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, La Mantia 2016.

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Fingolimod 1.25 mg

Comparación: placebo

Referencia: La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;4:CD009371.



Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Fingolimod 1.25 mg			
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con : Cambio promedio del total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM seguimiento: 12 meses	La media lesiones en RNM era 0 %	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 16 % menor (25.23 menor a 6.77 menor)	706 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	BAJA ^{a,b}	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: pérdidas asimétricas entre los grupos. Disminuye un grado por imprecisión: intervalos de confianza amplios.
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con : Cambio promedio del total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM seguimiento: 24 meses	La media lesiones en RNM era 0 %	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 32.51 % menos (40.39 menos a 24.62 menos)	1171 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	BAJA ^{b,c}	Disminuye un grado por imprecisión: intervalos de confianza amplios. Disminuye un grado por riesgo de sesgo: pérdidas asimétricas entre los grupos en un estudio y ocultamiento de la asignación poco claro en el restante.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Cuadro 21. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, La Mantia 2016.

Paciente o población : esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención : Fingolimod 0.5 mg

Comparación: placebo

Referencia: La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;4:CD009371.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)	Nº de participante	Certainty of the	Comentarios
------------	--	--------------------	------------------	-------------



	Riesgo con placebo	Riesgo con Fingolimod 0.5 mg	Efecto relativo (95% CI)	Estudios (Estudios)	evidence (GRADE)	
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con : Cambio promedio del total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM seguimiento: media 24 meses	La media lesiones en RNM era 0 %	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 20.43 % menor (34.03 menor a 6.83 menor)	-	1216 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: pérdidas asimétricas entre los grupos en un estudio y ocultamiento de la asignación poco claro en el restante. Disminuye un grado por imprecisión: intervalos de confianza amplios.
Calidad de vida (QOL) evaluado con : Escala EQ-5D. seguimiento: media 24 meses	La media calidad de vida era 0 puntos	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0.01 puntos menos (0.04 menos a 0.02 más)	-	713 (1 ECA (experimento controlado aleatorio))	⊕⊕⊕○ MODERAD ○ ^c	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: ocultamiento de la asignación poco claro.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Cuadro 22. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, La Mantia 2016.

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Fingolimod 1.25 mg

Comparación: interferón beta-1^{a1}

Referencia: La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;4:CD009371.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con interferón beta-1a	Riesgo con Fingolimod 1.25 mg			
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con : Cambio promedio del	La media lesiones en RNM era 0 %	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 3.7 %	711 (1 ECA (experimento controlado	⊕⊕⊕○ MODERAD ○ ^a	Disminuye un grado por imprecisión: intervalos de confianza amplios

total de la carga de lesiones T2 ponderadas en la RNM seguimiento: media 12 meses	menor (9.18 menor a 1.78 más alto.)	aleatorizado))
---	-------------------------------------	----------------

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: interferón beta

Comparación: acetato de glatirámero 20 mg/día

Referencia: La Mantia L, Pietranonj C Di, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;11(11):CD009333.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con acetato de glatirámero	Riesgo con interferón beta			
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con: número promedio de lesiones T2-hiperintensas activas por participante seguimiento: 12 meses	La media lesiones en RNM era 0 lesiones	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 0.52 lesiones menos (1.12 menos a 0.09 más)	1722 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: ocultamiento de la asignación poco claro y pérdidas al seguimiento. Disminuye un grado por inconsistencia: heterogeneidad estadística, I-cuadrado 66 %. (IFN beta-1 a)
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con: número promedio de lesiones T2-hiperintensas activas por participante seguimiento: 24 meses	La media lesiones en RNM era 0 lesiones	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 0.15 lesiones menos (0.68 menos a 0.39 más)	1790 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: ocultamiento de la asignación poco claro y pérdidas al seguimiento. Disminuye un grado por inconsistencia: heterogeneidad estadística, I-cuadrado 68 %. (IFN beta-1 a)

Lesiones en RNM (LT2) evaluado con: cambio promedio en el volumen total de las lesiones T2-hiperintensas seguimiento: 12 meses	La media lesiones en RNM era 0 cm3	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 0.4 cm3 menos (0.59 menos a 0.21 menos)	1221 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERAD O ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: ocultamiento de la asignación poco claro y pérdidas al seguimiento. (IFN beta-1a)
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con : cambio promedio en el volumen total de las lesiones T2-hiperintensas seguimiento: 24 meses	La media lesiones en RNM era 0 cm3	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 0.58 cm3 menos (0.99 menos a 0.18 menos)	1608 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERAD O ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: ocultamiento de la asignación poco claro y pérdidas al seguimiento. (IFN beta-1a)
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con : cambio promedio en el volumen total de las lesiones T2-hiperintensas seguimiento: 36 meses	La media lesiones en RNM era 0 cm3	La media lesiones en RNM en el grupo de intervención fue 0.26 cm3 menos (1.04 menos a 0.52 más)	509 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERAD O ^d	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: pérdidas al seguimiento. (IFN beta-1a)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Cuadro 23. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, Xu 2015.

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Dimetil fumarato 240 mg bid

Comparación: placebo

Referencia: Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;4(4):CD011076.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)	Nº de participante	Certeza en la	Comentarios
------------	--	--------------------	---------------	-------------



	Riesgo con placebo	Riesgo con Dimetil fumarato 240 mg bid	Efecto relativo (95% CI)	Estudios (Estudios)	evidencia (GRADE)	
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con: Número de lesiones T2-ponderadas hiperintensas nuevas o en crecimiento seguimiento: media 24 meses	-	-	RR oscilado de 0.15 a 0.29	1097 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 21.4 %; selección de pacientes para desenlaces imaginológicos dependía de la disponibilidad de la tecnología en el sitio.
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Escala SF-36 salud física seguimiento: media 24 meses	La media calidad de vida era 0 puntos	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 1.54 puntos más (0.79 más a 2.3 más)	-	1474 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERAD O ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 21.4 %.
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Escala SF-36 salud mental seguimiento: media 24 meses	La media calidad de vida era 0 puntos	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0.93 puntos más (0.06 menos a 1.93 más)	-	1474 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERAD O ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 21.4 %.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Dimetil fumarato 240 mg tid

Comparación: placebo

Referencia: Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;4(4):CD011076.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)	Nº de participante	Certeza en la	Comentarios
------------	--	--------------------	---------------	-------------

	Riesgo con placebo	Riesgo con Dimetil fumarato 240 mg tid	Efecto relativo (95% CI)	s (Estudios)	evidencia (GRADE)	
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con: Número de lesiones T2-ponderadas hiperintensas nuevas o en crecimiento seguimiento: 24 meses	-	-	RR oscilado de 0.26 a 0.27	556 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 21.4 %; selección de pacientes para desenlaces imaginológicos dependía de la disponibilidad de la tecnología en el sitio.
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Escala SF-26 salud física seguimiento: 24 meses	La media calidad de vida era 0 puntos	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 1.51 puntos más (0.76 más a 2.26 más)	-	1461 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERAD ^{O^a}	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 21.4 %.
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Escalas SF-36 salud mental seguimiento: 24 meses	La media calidad de vida era 0 puntos	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 1.19 puntos más (0.7 menos a 3.08 más)	-	1461 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 21.4 %. Disminuye un grado por inconsistencia: Heterogeneidad estadística: I-cuadrado 73 %.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Dimetil fumarato 240 mg tid

Comparación: acetato de glatirámero

Referencia: Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;4(4):CD011076.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con acetato de glatirámero	Riesgo con Dimetil				

		fumarato 240 mg tid				
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con: Número de lesiones T2-ponderadas hiperintensas nuevas o en crecimiento seguimiento: media 24 meses	52 por 1000	31 por 1000 (28 a 34)	RR 0.59 (0.54 a 0.65)	293 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado))	⊕⊕⊙ ⊙ BAJA ^a	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 20.3 % y selección de pacientes para desenlaces imaginológicos dependía de la disponibilidad de la tecnología en el sitio.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Dimetil fumarato 240 mg bid

Comparación: acetato de glatirámero

Referencia: Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;4(4):CD011076.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados [†] (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	No de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con acetato de glatirámero	Riesgo con Dimetil fumarato 240 mg bid				
Lesiones en RNM (LT2) evaluado con: Número de lesiones T2-ponderadas hiperintensas nuevas o en crecimiento seguimiento: media 24 meses	52 por 1000	33 por 1000 (30 a 37)	RR 0.64 (0.58 a 0.70)	293 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado))	⊕⊕⊙ ⊙ BAJA ^a	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: secuencia de aleatorización poco clara y pérdidas globales de 20.3 % y selección de pacientes para desenlaces imaginológicos dependía de la disponibilidad de la tecnología en el sitio.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Cuadro 24. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, He 2016.

Paciente o población : esclerosis múltiple tipo recaída-remisión

Intervención: Teriflunomide 7mg/día

Comparación: Placebo

Referencia: He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis [Internet]. Vol. 3, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. p. CD009882.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Teriflunomide 7mg/día			
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Puntaje salud física escala SF-36 Escala de: 0 a 100 seguimiento: media 48 semanas	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0.68 puntos más alto. (0.44 menor a 1.8 mayor)	795 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERAD O ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo en cegamiento de la evaluación del desenlace y alto número de pérdidas (29.8 %).
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Puntaje salud mental escala SF-36 Escala de: 0 a 100 seguimiento: media 48 semanas	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0.88 puntos más alto. (0.72 menor a 2.48 más alto.)	795 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERAD O ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo en cegamiento de la evaluación del desenlace y alto número de pérdidas (29.8 %).

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída remisión

Intervención: Teriflunomida 14 mg/día

Comparación: placebo

Referencia: He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis [Internet]. Vol. 3, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. p. CD009882.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Teriflunomide 14 mg/día			
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Puntaje salud física escala SF-36 Escala de: 0 a 100 seguimiento: 48 semanas	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0.97 puntos más alto. (0.18 menor a 2.12 más alto).	758 (1 ECA (experiment o controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo en cegamiento de la evaluación del desenlace y alto número de pérdidas (29.8 %).
Calidad de vida (QOL) evaluado con: Puntaje salud mental escala SF-36 Escala de: 0 a 100 seguimiento: 48 semanas	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 1.48 puntos más alto. (0.18 menor a 3.14 más alto).	758 (1 ECA (experiment o controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Disminuye un grado por riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo en cegamiento de la evaluación del desenlace y alto número de pérdidas (29.8 %).

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Cuadro 25. Tablas GRADE de efectividad y seguridad de tecnologías para el tratamiento de esclerosis múltiple, Huisman 2017.

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída-remisión altamente activa

Intervención: fingolimod 0.5 mg

Comparación: placebo

Bibliografía: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. BMJ Open. 2017;7(3):1–10.

Desenlaces	Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
------------	--------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------



Número de recaídas (ARR) evaluado con: Tasa de recaída anual seguimiento: 24 meses	HR (0.40 a 0.68)	0.52 ^a	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ ○ BAJA ^{a,b}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas.
--	------------------	-------------------	--	--------------------------------	--

Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión de discapacidad confirmada a 3 meses seguimiento: 24 meses	HR (0.45 a 0.97)	0.66 ^a	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral de importancia clínica.
--	------------------	-------------------	--	---------------------------------------	--

CI: Intervalo de credibilidad ; HR: Razón de riesgos instantáneos

Paciente o población : esclerosis múltiple tipo recaída-remisión altamente activa

Intervención : dimetil fumarato 240 mg bid

Comparación: placebo

Bibliografía: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–10.

Desenlaces	Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios	
Número de recaídas (ARR) evaluado con: Tasa anual de recaídas seguimiento: 24 meses	HR (0.39 a 0.84)	0.57	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.
Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión de discapacidad confirmada a	HR (0.66 a 2.15)	1.19	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas.

tres meses
seguimiento:
24 meses

Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.

CI: Intervalo de credibilidad ; HR: Razón de riesgos instantáneos

Paciente o población : esclerosis múltiple tipo recaída remisión altamente activa

Intervención : fingolimod 0.5 mg

Comparación: dimetil fumarato 240 bid

Bibliografía: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–10.

Desenlaces	Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
Número de recaídas (ARR) evaluado con: Tasa anual de recaídas seguimiento: 24 meses	HR 0.91 ^a (0.57-1.47)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.
Progresión de discapacidad (ARR) evaluado con: Progresión de discapacidad confirmada a tres meses seguimiento: 24 meses	HR 0.55 ^a (0.27-1.12)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.

CI: Intervalo de credibilidad ; HR: Razón de riesgos instantáneos

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída remisión evolución rápida severa

Intervención: fingolimod 0.5 mg

Comparación: placebo

Bibliografía: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–10.

Desenlaces	Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
Número de recaídas (ARR) evaluado con: Tasa anual de recaídas seguimiento: 24 meses	HR 0.43 (0.24 a 0.76)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.
Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión de discapacidad confirmada 3 meses seguimiento: 24 meses	HR 0.76 (0.30 a 1.94)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.
Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión de discapacidad confirmada a 6 meses seguimiento: 24 meses	HR 0.67 (0.22 a 2.04)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.

CI: Intervalo de credibilidad ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

Paciente o población : esclerosis múltiple tipo recaída remisión evolución rápida severa

Intervención : natalizumab 300mg

Comparación: placebo

Bibliografía: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–10.



Desenlaces	Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	Comentarios
Número de recaídas (ARR) evaluado con: Tasa anual de recaídas seguimiento: 24 meses	HR 0.25 (0.16 a 0.39)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ ○ BAJA ^{a,b}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas.
Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión de discapacidad confirmada a 3 meses seguimiento: 24 meses	HR 0.47 (0.23 a 0.93)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.
Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión de discapacidad confirmada a 6 meses seguimiento: 24 meses	HR 0.36 (0.17 a 0.76)	(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.

CI: Intervalo de credibilidad; HR: Razón de riesgos instantáneos

Paciente o población: esclerosis múltiple tipo recaída remisión evolución rápida severa

Intervención : fingolimod 0.5 mg

Comparación: natalizumab 300 mg

Bibliografía: Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–10.

Desenlaces	Comentarios
------------	-------------



	Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza en la evidencia (GRADE)	
Número de recaídas (ARR) evaluado con: Tasa anual de recaídas seguimiento: 24 semanas	HR (0.84 3.53)	1.72 ^a (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.
Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión discapacidad confirmada a 3 meses seguimiento: 24 meses	HR (0.51 5.13)	1.62 ^a (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.
Progresión de discapacidad (PDD) evaluado con: Progresión discapacidad confirmada a 6 meses seguimiento: 24 meses	HR (0.46 7.12)	1.86 ^a (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Disminuye dos grados por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en pérdidas al seguimiento y reporte de desenlaces. Uno de los estudios con riesgo de sesgo poco claro en secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. No se puede evaluar incoherencia por falta de comparaciones directas. Disminuye un grado por imprecisión: intervalo de credibilidad cruza umbral clínico.

CI: Intervalo de credibilidad; HR: Razón de riesgos instantáneos

Anexo 3. Metodología componente económico

Principio activo	Esquema de dosificación (literatura)	Dosis diaria promedio (mg)	Dosis mensual promedio (mg)	Dosis anual promedio (mg)	Precio promedio por tratamiento año (mín - máx) Punto de la cadena	
					Año 2017	Primer trimestre 2018
Interferón beta – 1a L03AB07**	Presentaciones para administración intramuscular: 30mcg IM una vez por semana, o, inicial, 7,5mcg IM en la semana 1, y luego aumentar la dosis de 7,5mcg cada semana hasta alcanzar 30mcg una vez por semana; tratamiento previo con analgésicos o antipiréticos en los días de inyección puede disminuir los síntomas similares a la gripe.	0,03	0,12	1,56	\$ 9.054.365 Precio Regulado	\$9.477.031 Precio Regulado
	Presentaciones para administración subcutánea: dosis de 44mcg: inicial, 8,8mcg SC 3veces/semana durante las semanas 1 y 2; aumente a 22mcg SC 3veces/semana durante las semanas 3 y 4, a continuación, 44mcg SC 3veces/semana	0,044	0,396	23,892	\$ 13.867.108 Precio Regulado	\$14.514.438 Precio Regulado
Interferón beta – 1a (recombinante) L03AB07**	Presentaciones para administración intramuscular: 30mcg IM una vez por semana, o, inicial, 7,5mcg IM en la semana 1, y luego aumentar la dosis de 7,5mcg cada semana hasta alcanzar 30mcg una vez por semana; tratamiento previo con analgésicos o antipiréticos en los días de inyección puede disminuir los síntomas similares a la gripe. Presentaciones para administración subcutánea: dosis de 44mcg: inicial, 8,8mcg SC 3veces/semana durante las semanas 1 y 2; aumente a 22mcg SC 3veces/semana durante las semanas 3 y 4, a continuación, 44mcg SC 3veces/semana	0,075	0,12	1,515	\$ 8.793.181 Precio Regulado	\$9.203.655 Precio Regulado

<p>Interferón beta – 1b L03AB08</p>	<p>Indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (1). Inicial: 0,0625mg SC cada dos días; aumentar cada 2 semanas por 0,0625 mg hasta la dosis recomendada de 0,25 mg cada dos días. Mantenimiento: 0,25mg SC cada dos días. Premedicación: para aliviar los síntomas pseudogripales, administrar analgésicos y/o antipiréticos en los días de tratamiento.</p>	<p>0,0625</p>	<p>3,75</p>	<p>45,625</p>	<p>\$ 26.468.431 Precio Regulado</p>	<p>\$40.169.619 Precio Regulado</p>
<p>Peginterferón beta – 1a L03AB13</p>	<p>Esclerosis múltiple remitente recurrente (1): Dosis inicial: 63 µg por vía subcutánea en el día 1. Titulación de la dosis: Día 15: administrar 94 µg por vía subcutánea. Día 29: administrar 125 µg por vía subcutánea. Dosis de mantenimiento: 125 µg por vía subcutánea cada 14 días. Se puede administrar al paciente analgésicos/antipiréticos para contrarrestar los síntomas similares a la gripe asociados con el uso del medicamento.</p>	<p>0,125</p>	<p>0,25</p>	<p>3,25</p>	<p>No reporta</p>	<p>No reporta</p>
<p>Acetato de glatirámero L03AX13</p>	<p>Indicado para la reducción de la frecuencia de recaída en pacientes ambulatorios con esclerosis múltiple remitente recurrente, caracterizado por lo menos por una recaída clínica en los dos años previos, tratamiento de pacientes que presentan síndrome clínico aislado y lesiones en la resonancia magnética altamente sugestivas de esclerosis múltiple, que se considera presentan alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, luego de descartar otras entidades que puedan explicar la sintomatología (1). Esclerosis múltiple remitente recidivante: 20mg SC diario o 40mg SC 3 veces por semana, al menos 48 horas de diferencia en los mismos 3 días a la semana. Esclerosis múltiple remitente recidivante, primer episodio clínico con resonancia magnética características consistentes con esclerosis múltiple: 20mg SC diario o 40mg SC 3 veces por semana, al menos 48horas de diferencia en los mismos 3 días a la semana (2).</p>	<p>20</p>	<p>600</p>	<p>7300</p>	<p>\$ 11.178.519 (10.961.553- 1.730.696) Mayorista</p>	<p>\$ 17.236.210 (16.706.579 - 7.672.142) Mayorista</p>

<p>Natalizumab L04AA23</p>	<p>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 (1). Esclerosis múltiple, las formas recurrentes de la enfermedad: 300mg IV infundido más de 1 hora, administrada a intervalos de 4 semanas (2).</p>	<p>300</p>	<p>300</p>	<p>3600</p>	<p>\$ 47.362.680 Precio regulado</p>	<p>\$ 62.916.336 Precio regulado</p>
<p>Fingolimod L04AA27</p>	<p>Indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente (1). Esclerosis múltiple, formas recidivantes: 0,5mg por vía oral una vez al día; observar durante 6 horas después de la primera dosis por riesgo de bradicardia. Si el tratamiento se interrumpe durante 1 día o más durante las primeras 2 semanas de tratamiento, por más de 7 días, durante la tercera y cuarta semanas de terapia, o durante más de 14 días después del primer mes de tratamiento, se recomienda reiniciar la terapia</p>	<p>0,5</p>	<p>15</p>	<p>182,5</p>	<p>\$ 10.583.391 (10.409.287 - 10.944.106) Mayorista</p>	<p>\$ 16.657.540 (16.391.704 - 16.959.410) Mayorista</p>
<p>Teriflunomida L04AA31</p>	<p>Indicado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (1). Dosis: 7mg o 14mg por vía oral una vez al día</p>	<p>14</p>	<p>420</p>	<p>5110</p>	<p>\$ 49.403.502 (47.606.611 - 0.159.038) Laboratorio</p>	<p>\$ 40.192.501 Precio regulado</p>

<p>Alemtuzumab L04AA34</p>	<p>Indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico (1).</p> <p>Esclerosis múltiple remitente recidivante: Primer curso de tratamiento: 12mg/día IV durante 5 días consecutivos (60mg dosis total); premedicación con corticoides a dosis altas (1.000mg de metilprednisolona o equivalente) inmediatamente antes de la infusión durante los primeros 3 días; también administrar profilaxis para herpes viral a partir del primer día de tratamiento y continuar durante al menos 2 meses después de la finalización del tratamiento o hasta que el recuento de CD4+ es de al menos 200células/mcL, lo que ocurra más tarde.</p> <p>Segundo ciclo de tratamiento: 12mg/día IV durante 3 días consecutivos (36mg de dosis total) administrados 12 meses después del primer curso; premedicación con corticoides a dosis altas (1.000mg de metilprednisolona o equivalente) inmediatamente antes de la infusión durante los primeros 3 días, también administrar profilaxis para herpes viral a partir del primer día de tratamiento y continuar durante al menos 2 meses después de la finalización del tratamiento o hasta que el recuento de CD4 + es de al menos 200células/mcL, lo que ocurra más tarde</p>	<p>12</p>	<p>36</p>	<p>480</p>	<p>No reporta</p>	<p>\$ 99.999.195 Precio regulado</p>
<p>Dimetilfumarato</p>	<p>Esclerosis múltiple, remitente o recurrente: Dosis inicial: 120 mg por vía oral dos veces al día, durante 7 días. Dosis de mantenimiento: 240 mg por vía oral dos veces al día. Considerar la premedicación con aspirina sin recubrimiento entérico hasta 325 mg por vía oral 30 minutos antes de dimetilfumarato</p>	<p>240</p>	<p>7200</p>	<p>87600</p>	<p>\$ 34.617.398 (34.554.320 - 34.806.633) Laboratorio</p>	<p>\$ 31.971.198 (30.134.815 - 30.232.593) Laboratorio</p>

Anexo 4. Metodología de la valoración del posicionamiento terapéutico

Para este análisis se identificaron los actores interesados en las tecnologías objeto de evaluación, los cuales fueron invitados a participar en el proceso.

Los actores que aceptaron la participación conformaron el comité de valoración de posicionamiento, el cual contó con los siguientes perfiles:

- delegados de la Asociación Colombiana de neurología

Acompañados del equipo técnico del IETS, conformado por:

- Un experto en evaluación económica en salud
- Un epidemiólogo clínico experto en medicina familiar.
- Un químico farmacéutico
- Un representante del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

El representante del IETS cumplió con el rol de moderador, garantizando la transparencia del proceso deliberativo y la generación de la recomendación de posicionamiento.

Los miembros del Comité de Valoración recibieron los siguientes documentos:

- Informe de efectividad y seguridad comparativa y análisis de costos de las tecnologías objeto de evaluación, elaborado por el grupo desarrollador del IETS.

Cada uno de los miembros del Comité de Valoración realizó la lectura del informe previo a la sesión presencial del comité.

Previo al desarrollo del Comité de Valoración se realizó una sesión académica de una hora de duración a cargo del IETS, con asistencia libre por parte de los integrantes del comité, para realizar una presentación sobre conceptos básicos de medicina informada en la evidencia, tipos de estudios, desenlaces, interpretación de medidas de asociación y evaluación de la calidad de la evidencia.

Desarrollo del comité de valoración

El desarrollo del comité de valoración del IETS, se llevó a cabo siguiendo los pasos que se describen a continuación:

1. Bienvenida, verificación del quorum y presentación de la metodología de la reunión.
2. Declaración de los intereses de cada uno de los miembros del comité.
3. Presentación del informe de efectividad y seguridad comparada y el análisis de costos por parte del grupo desarrollador del IETS.
4. Posterior a la presentación por parte del grupo desarrollador, los miembros del comité de valor de posicionamiento terapéutico realizaron preguntas relacionadas con las tecnologías, las indicaciones y la evidencia presentada previamente.
5. Una vez realizadas las aclaraciones, el comité de valoración expresó sus opiniones con referente a las tecnologías y sus efectos en términos de efectividad, seguridad y costos.
6. El posicionamiento terapéutico se realizó por cada una de las condiciones de salud del grupo farmacológico en evaluación para los cuales tengan registros sanitarios vigentes expedidos por el INVIMA.

Definición de la recomendación de posicionamiento terapéutico

Se utilizó el método de la regla de borda para asignar a cada opción terapéutica un valor numérico de relevancia terapéutica y de eficiencia entre ellas mismas, resultando en una valoración mayoritaria la tecnología con mejor perfil de efectividad, seguridad y costos, y a su vez la menor valoración para el perfil de menor desempeño en estos tres criterios.

Para la justificación, el panel de expertos del comité consideró la magnitud del efecto de las tecnologías comparadas entre sí (importancia clínica), así como el nivel de incertidumbre, calidad de la evidencia y los costos asociados. La calidad de la evidencia y la incertidumbre se valoró de acuerdo a los métodos descritos en el Manual Metodológico de efectividad y seguridad del IETS (IETS, 2018).

Todos los puntos anteriormente discutidos, se enunciaron claramente en el acta y el informe final de posicionamiento terapéutico.

Anexo 5. Componente de análisis de conflicto de interés

Desarrollo

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), en el marco de la propuesta metodológica para la evaluación del posicionamiento terapéutico en el SGSSS, viene desarrollando un piloto de aplicación de dicha propuesta con 5 escenarios priorizados junto con el Ministerio de Salud y Protección Social.

Lo anterior, entendiéndolo el posicionamiento terapéutico como la identificación de cuáles son los medicamentos más efectivos y seguros dentro de un mismo grupo terapéutico.

Como parte de esta propuesta, se convocaron diferentes sociedades científicas a través de la delegación de dos expertos temáticos con experiencia en la práctica clínica de los 5 escenarios priorizados, a hacer parte de un proceso participativo, que se llevaría a cabo en dos reuniones de trabajo, en la primera se daría a conocer el objetivo, la metodología y la dinámica de trabajo y en la segunda, se realizaría el ejercicio de posicionamiento para cada uno de los escenarios.

Sociedades Científicas convocadas

Sociedad Científica
Asociación Colombiana de Neurología

Asistentes primera reunión

Objetivo: dar a conocer el objetivo, la metodología y la dinámica de trabajo.

Se convocaron a todas las sociedades científicas convocadas para los 5 escenarios. La reunión se realizó el lunes 16 de julio de 2018 entre las 6:00 p.m. y las 8:00 p.m. en el auditorio del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS ubicado en la Carrera 49 a N° 91 – 91, en el barrio La Castellana en Bogotá, D.C.

Contando con la asistencia de los siguientes expertos:

Nombre	Delegado por
Amanda Páez	Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo - ACE
Jorge Castillo	Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo - ACE
Eleonora Vizcaíno Pabón	Federación Diabetológica Colombiana - FDC
Antonio Jhon Schlesinger Piedrahita	Asociación Colombiana de Neurología

Nombre	Delegado por
Camilo Alberto González González	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial - ASOCOLNEF
Kateir Mariel Contreras Villamizar	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial - ASOCOLNEF

Asistentes segunda reunión

Objetivo: realizar el ejercicio de posicionamiento para cada uno de los escenarios.

Esclerosis múltiple – Inmunoestimulantes e Inmunosupresores

Se invitaron a los delegados de las sociedades científicas convocadas para este escenario. La reunión se realizó el miércoles 29 de agosto de 2018 entre las 6:00 p.m. y las 8:00 p.m. en el auditorio del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS ubicado en la Carrera 49 a N° 91 – 91, en el barrio La Castellana en Bogotá, D.C.

Con la participación de los siguientes expertos:

Nombre	Perfil	Delegado por
Gina Paola Becerra	Médica, especialista en Neurología	Asociación Colombiana de Neurología
Antonio Schlesinger	Médico cirujano, especialista en Neurología Clínica	Asociación Colombiana de Neurología

Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx> En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, la persona deberá anexar una copia de su hoja de vida actualizada.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación determina la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, disponible en el siguiente enlace: <http://www.iets.org.co/quienes-somos/Documents/Reglamento%20Conflicto.pdf>

La clasificación dada por el comité supone:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Evaluación Comité de conflicto de intereses

La siguiente fue la calificación emitida por el Comité de conflictos de intereses a la información referida por los expertos y el grupo desarrollador en su declaración de intereses y la copia de su hoja de vida actualizada:

Grupo desarrollador

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Condición de salud para la cual declaran intereses
Martin Cañón	A	Esclerosis múltiple

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Condición de salud para la cual declaran intereses
Paola Avellaneda	A	Esclerosis múltiple
Egdda Vanegas	A	Esclerosis múltiple
Sergio Basto	A	Esclerosis múltiple

Expertos asistentes a las reuniones de posicionamiento terapéutico del SGSSS.

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Condición de salud para la cual declaran intereses
Gina Paola Becerra Aldana	B	Esclerosis múltiple
Antonio Jhon Schlesinger Piedrahita	B	Esclerosis múltiple