

**Efectividad de las terapias modificadoras de
la enfermedad de alta eficacia para el
tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente
Recurrente para los desenlaces relacionados
con fracaso terapéutico en Colombia
(protocolo)**

Versión 1

Julio de 2022

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

Autores

Metodólogos

Claudia Isabel Hernández. Enf, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Lina María Gómez Espitia. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Jimena García. QF- MSc en Epidemiología. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia-NeuroEconomix.

Jahir Alexander Soto Mora. FT, MSc en Epidemiología. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia-NeuroEconomix.

Lina María Rincón Martínez. Flga, Especialista en Epidemiología General, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia.MD, PhD(c) en Epidemiologia Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix.
Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix.

Expertos temáticos

Carlos Alberto Navas Cardozo – Neurólogo

María Isabel Zuluaga Rodas – Neuróloga

Entidad que solicita la evaluación

Esta revisión se realizará por solicitud de Novartis.

Fuentes de financiación

Novartis.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. 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 grupo desarrollador constituido por los autores.

Citación

Hernández-Castillo C., Gómez-Espitia L., García J, Soto-Mora J, Rincón-Martínez L, Lasalvia P., Castañeda-Cardona C., Rosselli D. Revisión sistemática de la literatura Efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico en Colombia. Julio 2022. NeuroEconomix. Bogotá-Colombia

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403- <http://www.neuroeconomix.com/> - lgomez@neuroeconomix.com - plasalvia@neuroeconomix.com

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Evaluar la efectividad de las Terapias Modificadoras de la Enfermedad (TME) de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico.

1.2. Alcance

En esta revisión se evaluarán los desenlaces clínicos relacionados con fracaso terapéutico de las Terapias Modificadoras de la Enfermedad (TME) de alta eficacia para pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) en Colombia frente a las TME de moderada y baja eficacia. Esta revisión es relevante para los tomadores de decisiones en salud y personal de salud, dado que permitirá identificar el panorama de los tratamientos existentes frente al riesgo o la probabilidad de falla terapéutica.

2. Pregunta de evaluación

La presente revisión estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes adultos mayores de 18 años con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) ¿cuáles son los beneficios clínicos de las Terapias Modificadoras de la Enfermedad (TME) de alta eficacia comparada con las TME de moderada y baja eficacia en términos de los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

Recepción del Advisory Board realizado por el patrocinador con expertos clínicos: De manera previa a la contratación de NeuroEconomix, el patrocinador realizó el ejercicio de construcción y validación de la pregunta de investigación para la presente revisión. Para este proceso se contó con la participación de dos expertos especialistas en Neurología. El moderador del Advisory Board fue un experto metodólogo externo a Novartis.

Evaluación de la pregunta PICOT entregada por el patrocinador: el patrocinador compartió al equipo de NeuroEconomix la relatoría del Advisory Board, cuya calidad y objetividad fue evaluada por el equipo desarrollador. NeuroEconomix revisó de manera detallada el material compartido por el patrocinador para determinar posibles ajustes, o para determinar la necesidad de realizar una nueva consulta con expertos.

Para lo anterior, se revisaron los puntos discutidos durante el Advisory Board en relación con la población, los comparadores y los desenlaces, así mismo, se comparó dicha información con la revisión de recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC) y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- Guidelines International Network (GIN)

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)

El equipo desarrollador consultó guías y recomendaciones clínicas. Además, se complementó la consulta con una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas y revisiones narrativas para realizar una evaluación integral de la pregunta de investigación.

Adicionalmente se verificó la vigencia del registro sanitario, mediante consulta en la página web del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA) de las TME de alta, moderada y baja eficacia disponibles en el país. Las TME de alta eficacia como ozanimob y ponesimob no fueron incluidas para la presente revisión por no contar con registro sanitario INVIMA.

Decisión del grupo desarrollador a cerca de la pregunta PICOT enviada por el patrocinador:

El equipo de NeuroEconomix determinó que el ejercicio realizado por el patrocinador cumple con los requisitos, por lo cual, se decidió que no era necesario realizar una nueva consulta con expertos clínicos. Sin embargo, a partir de la consulta de estudios primarios y secundarios y de algunas recomendaciones realizadas por expertos clínicos, el equipo metodólogo consideró realizar los siguientes ajustes:

- No realizar una restricción de la edad (hasta los 55 años). La justificación se debe a que la mayoría de los estudios o publicaciones de interés incluyen pacientes mayores de 18 años y posiblemente no en todos los estudios establecen un límite superior igual. Se considerarán pacientes adultos que cumplan con el diagnóstico de EMRR, otras formas de la enfermedad como EMPP, EMSP o CIS no serán incluidos.
- Se especificaron los tratamientos incluidos para las TME de alta y moderada/baja eficacia, con el fin de ampliar la búsqueda y no limitar la evidencia a búsqueda de estudios que realicen este tipo de agrupación. En los escenarios de contar con estudios que reporten estimaciones del efecto agrupada estas serán presentadas. Las tecnologías incluidas en la PICOT cuentan con registro sanitario INVIMA y su clasificación (TME de alta y moderada/baja) eficacia se basó en las guías de BAN/BCTRIMS (1), MSTCG (2) y el estudio de Samjoo 2021 (3).
- Se realizó ajuste del desenlace de más de 2 lesiones nuevas en T2, el equipo desarrollador considera que es mejor ampliar el desenlace a: nuevas lesiones en T2 o aumento de estas. En caso de encontrar evidencia agrupada para más de dos lesiones se reportará la información.
- Se realizó ajuste del desenlace de una lesión Gd captante, el grupo de metodólogos considera que es mejor no limitar a un número específico el

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

- desenlace y ampliarlo, por lo tanto, se redacta así: lesiones captantes de Godolinio en T1, con el fin de recopilar información de este desenlace en cualquier unidad que sea reportada (porcentaje, número, medias, etc).
- El grupo de metodólogos consideró realizar un ajuste al desenlace de aumento EDSS, escala de progresión de la enfermedad incapacidad por el siguiente: cambio en las puntuaciones de la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) o empeoramiento de la discapacidad confirmado por la EDSS. La justificación de este cambio se debe a la posible diversidad en la evaluación de este desenlace (diferencia de medias, proporción de pacientes con una puntuación superior o menor a determinado valor, proporciones, etc.) y que el aumento en las puntuaciones de EDSS se relaciona con un empeoramiento de la discapacidad.
 - El grupo de expertos clínicos reportó el interés de recopilar información para el desenlace de NEDA 3 en un plan de análisis. El grupo de metodólogos consideró que este desenlace no debería ser un análisis adicional sino ser considerado como un desenlace adicional y no restringirlo a NEDA 3. Por lo tanto, el equipo desarrollador propone evaluar la evidencia existente sobre el desenlace de no evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) y de ser posible reportar la información específica para NEDA 3, o incluso especificar para NEDA 4 en caso de existir evidencia.
 - El grupo desarrollador considera importante no limitar la búsqueda de evidencia de cada uno de los desenlaces a 1 año, dado que para algunos desenlaces de interés puede que sean evaluados en un menor tiempo o variar considerablemente entre los estudios. Se propone no limitar por tiempo y especificar en los resultados de la revisión el tiempo de evaluación para cada desenlace y resaltar aquellos con un periodo de evaluación superior a 12 meses.
 - El grupo desarrollador considera relevante incluir el desenlace específico de fracaso terapéutico. Esto permitirá identificar si algunos de los estudios reportan este desenlace y describir qué tipos de resultados incorporan en su definición. Así mismo, la ausencia de este desenlace en los estudios es una información importante para describir.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT

Población Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Población adulta (≥ 18 años) con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR).
--	--

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

Intervención La tecnología en salud de interés	Terapias Modificadoras de la Enfermedad de alta eficacia: - Alemtuzumab. - Ocrelizumab. - Cladribina. - Natalizumab. - Ofatumumab. - Fingolimod.
Comparación Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control	Terapias Modificadoras de la Enfermedad de moderada y baja eficacia: - Interferón Beta. - Acetato de glatiramer. - Dimetilfumarato. - Teriflunamida.
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>) Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)	- Tasa anualizada de recaídas (ARR, por sus siglas en inglés). - Nuevas lesiones en T2 o aumento de estas. - Lesiones captantes de Gadolinio (Gd) en T1. - Cambio en las puntuaciones de la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) o empeoramiento de la discapacidad confirmado por la EDSS. - No evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA). - Fracaso terapéutico.
Subgrupos de interés	Ninguno
Tipo de estudio Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	- Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i>, <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Si para los desenlaces de interés no se obtiene información en los estudios secundarios, se realizará búsqueda de estudios primarios o estudios de la vida real que permitan obtener información.
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

- Las TME como Ozanimob y Ponesimob no cuentan con registro sanitario INVIMA a corte del 30 de junio del 2022. Por lo tanto, no fueron tecnología incluidas en la pregunta de investigación.
- Los desenlaces relacionados con seguridad no fueron incluidos en la revisión sistemática, porque el objetivo es comprender los desenlaces clínicos que estarán relacionados con fracaso terapéutico.

3. Criterios de elegibilidad

3.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (4).

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Se seleccionarán estudios primarios o estudios de la vida real para los desenlaces de interés no reportados estudios secundarios.

3.2. Criterios de exclusión

Ninguno

3.3. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (4).

3.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations* y *Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Ovid*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Ovid*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (plataforma *Ovid*)

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* - *CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

3.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta "Similar articles" de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta "Matrix of Evidence" de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

3.4. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas

Las RSL seleccionadas serán objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios. Se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, limitadas por ensayos clínicos y sin restricción de idioma. Las revisiones se actualizarán con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión de publicación más reciente y la fecha actual.

3.5. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias basada en título y resumen se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA (5).

3.6. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones sistemáticas: ROBIS.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o metanálisis en red: IQWiG.
- Ensayos clínicos: herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I.

3.7. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características y resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia. Se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis de novo, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las

Revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia para el tratamiento de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente para los desenlaces relacionados con fracaso terapéutico

revisiones seleccionadas, o un metanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

4. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Referencias

1. Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539–54.
2. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14(1).
3. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2021;10(6):495–507.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
5. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.