



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 651

Natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente con serología positiva para el virus JC

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable*	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

*En pacientes con alto riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (ver debajo), el riesgo y beneficio del tratamiento con natalizumab debe ser cuidadosamente sopesado.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que, en pacientes con EMRR, el tratamiento con natalizumab reduce el número de recaídas, la progresión de la discapacidad neurológica y el número de las lesiones activas en estudios de imágenes en comparación con el placebo, asumiendo que la efectividad de natalizumab en pacientes con serología positiva para el virus JC es similar a la población general de pacientes con EMRR. Evidencia de moderada calidad sugiere que el índice de anticuerpos anti-virus JC es de utilidad para estratificación de riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con natalizumab no expuestos previamente a inmunosupresores, considerado en conjunto con los datos clínicos.

La mayoría de los consensos de expertos y guías de práctica clínica consultados no consideran la seropositividad para el virus JC ni el índice de anticuerpos anti-virus JC > 1,5 contraindicaciones absolutas para el uso terapéutico de natalizumab y recomiendan adaptar las medidas de vigilancia al riesgo.

Financiadores públicos y privados en los países de altos ingresos, en su mayoría brindan reembolso por el uso de natalizumab, aunque muchos de ellos restringen la cobertura a los pacientes con enfermedad rápidamente evolutiva severa y/o progresados a dos o más fármacos. En América Latina la mayoría de los financiadores públicos no proveen cobertura para natalizumab en EMRR.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Itkin B, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. **Natalizumab en esclerosis múltiple recurrente remitente y seropositividad para el virus JC**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 651, Buenos Aires, Argentina. Junio 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

NATALIZUMAB FOR RECURRENT-REMITTING AND JC VIRUS SEROPOSITIVE MULTIPLE SCLEROSIS

CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), natalizumab treatment reduces the number of relapses, the risk of neurological disability progression and the number of active lesions on magnetic resonance imaging compared to placebo, assuming that the effectiveness of natalizumab in patients who have anti-JC virus antibody-positive status is similar to that of the general RRMS population.

Moderate-quality evidence suggests that the anti-JC virus antibody index is useful to stratify the risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab treated patients not previously exposed to immunosuppressive drugs, along with the clinical data.

Most of expert consensus and clinical practice guidelines consulted do not consider anti-JC virus antibody-positive status or the anti-JC virus antibody index >1.5 as absolute contraindications for natalizumab therapeutic use and they recommend to adapt safety monitoring protocols to the risk.

Public and private sponsors in high-income countries reimburse natalizumab, although many of them restrict its coverage to patients with severe rapidly evolving disease and/or with disease progression to two or more drugs. In Latin America, most public health sponsors do not provide coverage for natalizumab for RRMS.

To cite this document in English: Itkin B, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. *Natalizumab for recurrent-remitting and JC virus seropositive multiple sclerosis*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 651, Buenos Aires, Argentina. June 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la desmielinización de los axones de las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y un amplio espectro de síntomas neurológicos. La prevalencia de EM en Argentina es 12 por 100.000 habitantes.¹ La forma Recurrente Remitente de EM (EMRR) es la más frecuente, abarca 65% de la totalidad de los pacientes con EM.¹ Evoluciona alternando brotes con periodos de inactividad, durante los cuales las manifestaciones clínicas pueden retrogradar en forma parcial o completa. Los pacientes con EMRR rápidamente evolutiva severa son los que presentan dos o más recaídas incapacitantes por año, o una o más lesiones que realzan con gadolinio en resonancia magnética (RM) o bien muestran incremento significativo de lesiones en T2.² En ausencia de tratamientos curativos, fueron desarrolladas terapias para prevenir las recaídas y retrasar la aparición de las secuelas, llamadas agentes modificadores de enfermedad (AMEs). Entre ellos se incluyen interferón- β , acetato de glatiramer, teriflunomide, fumarato de dimetilo, natalizumab, fingolimod y alemtuzumab.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que reduce la inflamación de SNC, responsable de las manifestaciones clínicas de EM.³ Su administración se ha asociado con un riesgo aumentado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).⁴ Esta es una enfermedad desmielinizante del SNC causada por el *polyomavirus JC* (VJC) que ocurre casi exclusivamente en pacientes inmunosuprimidos. Sus manifestaciones clínicas pueden ser similares a una recaída de EM. La LMP tiene una alta tasa de mortalidad y de secuelas y no se conoce ningún tratamiento específico. En pacientes con LMP asociada a natalizumab, el tratamiento consiste en discontinuación del fármaco y plasmaféresis. El diagnóstico de LMP en la etapa asintomática se asocia con una mejor supervivencia (97% vs 75%, seguimiento cercano al año) en comparación con la sintomática, así como también menores secuelas.⁴

Los factores de riesgo independientes para desarrollar LMP en pacientes tratados con natalizumab son: la duración de tratamiento, el uso de inmunosupresores previo a natalizumab y la presencia de anticuerpos anti-VJC. La prevalencia de anticuerpos anti-VJC en la población general de pacientes con EM oscila entre 49 y 70%, mientras que en los que posteriormente van a desarrollar LPM es del 100%.⁴ La tasa anual de seroconversión es 2 a 3%^{5,6}

El índice de los anticuerpos anti-VJC (IAVJC) es un método que permite una estimación semicuantitativa de la cantidad de anticuerpos en sangre, determinados por ELISA (del inglés *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*).⁵ En un estudio el riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab y ELISA negativo fue 1:10.000, en pacientes con IAVJC <1,5 fue 1:5.882, mientras que con el IAVJC >1,5 fue 1:855.⁴ Si bien en la primera categoría el riesgo de LMP es clínicamente insignificante, en las últimas dos existe una razonable controversia en torno al riesgo de administración de natalizumab y su impacto en las decisiones clínicas, ya que a pesar del riesgo de LMP algunos pacientes y profesionales prefieren continuar con natalizumab, dados sus potenciales beneficios clínicos.

Se postula que el uso de natalizumab en pacientes con EMRR y seropositividad para virus JC sería efectivo y seguro para control de la EM.

2. Tecnología

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra las integrinas $\alpha 4$ (especialmente $\alpha 4\beta 1$, con mayor relevancia a nivel de SNC). Bloqueando las integrinas, natalizumab reduce el traspaso de linfocitos T hacia el SNC, atenuando la inflamación.⁷

Se usa por vía endovenosa en dosis de 300 mg cada 28 días.⁸ Se encuentra autorizado para su comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, su sigla en inglés *Food and Drug Administration*), que en su comunicado del 2012 recomendó “examinar detenidamente los riesgos y beneficios” asociados al tratamiento en pacientes seropositivos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT - Certificado 55340, Disposición - 3395, 10 de abril 2017) para el tratamiento de EMRR. Es comercializado por la firma Biogen Argentina SRL bajo el nombre comercial TYSABRI®.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia sobre la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso natalizumab en pacientes con EMRR con serología positiva para el virus JC, con un particular énfasis en las cuestiones de riesgo terapéutico y su impacto en las decisiones clínicas.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente con serología positiva para el virus JC.
Intervención	Natalizumab.
Comparador	Otras drogas modificadoras de la enfermedad como: interferón-β, acetato de glatiramer, teriflunomide, fumarato de dimetilo, fingolimod y alemtuzumab. Placebo.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Efectividad: tasa de recaídas, calidad de vida, progresión de discapacidad neurológica, número de lesiones activas en estudios de imágenes. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento; efectos adversos serios asociados al tratamiento, incidencia de LMP.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron siete ECAs, una RS con meta-análisis de estudios observacionales, tres meta-análisis que incluían ECAs y estudios observacionales, un estudio observacional de validación de biomarcador, un análisis de riesgo/beneficio, tres consensos de expertos, dos guías de práctica clínica, una evaluación económica, y 17 informes de políticas de cobertura de natalizumab en pacientes con EMRR y seropositividad para virus JC.

5.1 Eficacia y Seguridad

No se encontraron estudios relevantes que reporten la eficacia de natalizumab en pacientes con EMRR con serología positiva para el virus JC. Por esto, y dada la ausencia de un mecanismo biológico plausible que haga suponer que la acción de la droga pueda ser influida por el estado serológico, se asume que la eficacia de natalizumab en los pacientes seropositivos es similar a la población de pacientes con EMRR.

Los principales resultados de los siete ECAs encontrados se presentan en el Anexo III, Tabla 1. Brevemente, el cuerpo principal de la evidencia sobre la eficacia de natalizumab en EMRR está constituido por los ensayos de fase 3 AFFIRM y SENTINEL.^{9,10} El estudio AFFIRM, publicado en 2006, enroló 942 pacientes con EMRR exclusivamente, provenientes de 99 centros, con el puntaje promedio en la escala expandida del status de discapacidad (EDSS, su sigla del inglés *Expanded Disability Status Scale*) de 2,3. Los participantes fueron aleatorizados de modo 2:1 a recibir natalizumab 300 mg cada 4 semanas vs placebo por 2 años. Natalizumab redujo el riesgo de progresión de la discapacidad neurológica a dos años en 42% (HR 0,58; IC 95%: 0,43 - 0,77; p<0,01), y la tasa anualizada de recaídas (ARR, su sigla del inglés *Annualized Relapse Rate*) de 0,81 en el grupo placebo a 0,26 en el grupo

natalizumab ($p < 0,01$), así como también el número promedio de las lesiones activas en la RM en 92%, de 11,0 a 1,9 ($p < 0,01$) en comparación con placebo.⁹

En el ensayo SENTINEL, publicado en 2006, que incluyó 1.171 participantes, los criterios de elegibilidad y las características de los pacientes fueron similares al estudio AFFIRM.¹⁰ La rama activa usó natalizumab más interferón- β en dosis 30 mg/semana por 2 años, la rama de control fue interferón- β más placebo. La reducción de ARR a dos años fue 0,75 en el grupo de control versus 0,34 ($p < 0,01$) en el grupo de natalizumab, y se acompañó de una disminución del 89% en el número de lesiones activas en la RM ($p < 0,01$). Otros estudios sobre la efectividad de natalizumab en EM se describen en el Anexo II.

En relación a los aspectos de seguridad, aunque fueron reportados distintos efectos adversos relacionados al uso de natalizumab (reacciones alérgicas, infecciones, hepatopatía, tumores) tanto en ECAs como en estudios observacionales, la LMP es el de mayor importancia.¹¹

Luego de su aprobación por FDA, natalizumab fue retirado del mercado en 2004 tras la aparición de tres casos de LMP, y reintroducido en 2006. Lo primero llevó a la realización de varios estudios prospectivos observacionales, diseñados para determinar la incidencia y los patrones de efectos adversos serios en pacientes con EM tratados con natalizumab, incluido el Plan Global del Manejo de Riesgo.¹¹ En base a los datos acumulados, que totalizaban, hasta el diciembre de 2017, 177.800 pacientes con EM tratados con natalizumab alrededor del mundo, la incidencia estimada de LMP fue de 4,2/1.000, con una tasa de mortalidad del 23,5%.¹²

Ho y cols. publicaron en 2017 un análisis combinado de datos individuales de pacientes provenientes de 4 estudios observacionales para establecer el riesgo de LMP en pacientes con EMRR tratados con natalizumab. Entre los 32.249 pacientes incluidos se observó menos de 1% de desarrollo de LMP. En los pacientes seronegativos el riesgo LMP fue 0,07/1.000 (IC 95%: 0,0 – 0,40). En los pacientes seropositivos con el uso previo de inmunosupresores, el riesgo de LMP a los 6 años de tratamiento fue 2,7%. En los pacientes seropositivos sin exposición previa a inmunosupresores el riesgo estimado acumulado a los 6 años cada 1.000 pacientes fue 0,6 (IC 95%: 0,0 – 1,5) con el IAVJC $< 0,9$ y 10,0 (IC 95%: 5,6 - 14,4) en los que tenían IAVJC $> 1,5$.¹³

Vitaliti y cols. reunieron 19 estudios, 11 de los cuales reportaban incidencia de LMP, que totalizaban más de 100.000 pacientes. El riesgo de LMP en pacientes no expuestos a inmunosupresores previo al tratamiento con natalizumab fue estimado en 0,7/1.000; 5,3/1.000 y 6,1/1.000 a los 2, 4 y 6 años del tratamiento, respectivamente. En los pacientes tratados previamente con inmunosupresores, las cifras aumentaron a 1,8/1.000 y 11,2/1.000 a los 2 y 4 años.¹⁴

Con el objetivo de validar un biomarcador para la estratificación del riesgo individual de LMP, Plavina y cols. publicaron en 2014 un estudio de 2.522 pacientes en seguimiento de una cohorte combinada (3 ECAs y un estudio de farmacovigilancia post-comercialización). Los autores estimaron que en los pacientes con IAVJC $< 1,5$ el riesgo de LMP es menor a 0,1/1.000, menor a 1,2/1.000 y menor a 1,3/1.000 a los 2, 4 y 6 años de tratamiento con natalizumab respectivamente. En los pacientes con IAVJC $> 1,5$ el riesgo de LMP es de 1/1.000; 8,1/1.000 y 8,5/1.000 a los 2, 4 y 6 años.⁵

Walker y cols. publicaron en 2015 un análisis de riesgo/beneficio de natalizumab en EMRR considerando el riesgo de LMP en un modelo de Markov para una cohorte hipotética de pacientes estratificados en tres grupos en base a los factores de riesgo mencionados para evaluar el impacto de natalizumab sobre los años de vida ajustados por calidad (AVAD) en comparación con fingolimod, interferón- β y ningún tratamiento. Con un horizonte temporal de 2 años, en los pacientes seropositivos para el virus JC el riesgo de LMP tendría que incrementarse en pacientes sin y con el tratamiento

inmunosupresor previo en 4,6 y 13,0; 24,0 y 68,4; 5,7 y 16,3 veces para contrarrestar el beneficio adicional obtenido por el tratamiento con natalizumab en comparación con fingolimod, interferón- β y ningún tratamiento respectivamente.¹⁵

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria sobre el tratamiento con natalizumab en pacientes con EMRR y seropositividad para virus JC.

5.3 Costos de la tecnología

El precio de venta al público del natalizumab para el ciclo de tratamiento de 28 días es de ARS 153.131.00 (pesos argentinos, marzo 2018) equivalentes aproximadamente a USD 7.506 (dólares estadounidenses, marzo 2018), siendo el costo del comprador confidencial.¹⁶

No se encontraron estudios de costo-efectividad de natalizumab en EMRR en Argentina.

McQueen y cols. publicaron en 2015 una evaluación económica de natalizumab y glatiramer en condiciones reales en EEUU. Comparado con el glatiramer como tratamiento de primera línea, natalizumab se asoció con un incremento de la razón de costo-efectividad en USD 95.764 (IC 95%: USD 27.074 - USD 858.829, dólares estadounidenses, año 2015) por año de vida ajustado por calidad.¹⁷

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 1.

Todos los consensos de expertos y guías de práctica clínica consultados consideran mandatorio determinar IAVJC previo al inicio de natalizumab.

Tres consensos de expertos (McGuigan y cols. 2016, Fernández y cols. 2015, Alroughany y cols. 2014) no contienen contraindicaciones explícitas para el uso de natalizumab en ninguno de los subgrupos de riesgo de LMP y recomiendan evaluación individualizada de riesgo/beneficio con las medidas de vigilancia, serología para el virus JC y RM, con la frecuencia adaptada al riesgo.^{4,18,19}

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el Centro Nacional de Documentación e Información Médica (CeNaDIM) de Perú, definen a los pacientes de alto riesgo de LMP como aquellos:

- Tratados previamente con inmunosupresores, que llevan más de 2 años de natalizumab y son seropositivos
- No tratados previamente con inmunosupresores, que llevan más de 2 años de natalizumab y tengan IAVJC > 1,5

Ninguna contraindica el uso de natalizumab en los pacientes de alto riesgo, recomendando ambas una vigilancia más activa.

De los financiadores consultados, únicamente AETNA menciona los pacientes seropositivos como un subgrupo separado. El organismo cubre natalizumab en los pacientes seropositivos, con la condición de haber recibido tres tratamientos previos menos costosos.²⁰ Dado que los restantes financiadores no tratan los pacientes seronegativos como un subgrupo aparte, se asume que estos pacientes se sujetan a las políticas de cobertura vigentes para los pacientes con EMRR en general. Mientras la mayoría de los financiadores, públicos y privados, en los países desarrollados prestan cobertura al

natalizumab, varios de ellos aprueban su uso sólo en pacientes con enfermedad altamente activa. La mayoría de los financiadores públicos en América Latina no cubre el uso de natalizumab.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas para el uso de Natalizumab en la población general de pacientes con EMRR

	Financiador o Institución	País	Año	Indicación
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)	Argentina ^{21,22}	2017	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil ²³	2013	No
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil ²⁴	2018	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile ²⁵	2016	NM*
	POS (#)	Colombia ²⁶	2018	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México ²⁷	2016	Si
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay ²⁸	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania ²⁹	2018	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia ³⁰	2018	Si
	Provincial Funding Summary	Canadá ³¹	2018	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá ³²	2009	Si&
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia ³³	2007	Si&&
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU. ³⁴	2018	NM
	Aetna	EE.UU. ²⁰	2018	Si &&&
	Anthem	EE.UU. ³⁵	2018	Si
	Cigna	EE.UU. ³⁶	2018	Si
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido ²	2007	Si [§]
GPC	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	España ³⁷	2016	Si
	CENADIM	Perú ³⁸	2016	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. & Solo EMRR rápidamente evolutiva, severa que además progreso a dos drogas. && Solo formas severas. &&& Solo progresados a tres drogas menos costosas. § Solo EMRR rápidamente evolutiva, severa. GPC, Guías de práctica clínica

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Natalizumab en esclerosis múltiple recurrente remitente y seropositividad para el virus JC

Fecha de realización: Junio del 2018

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

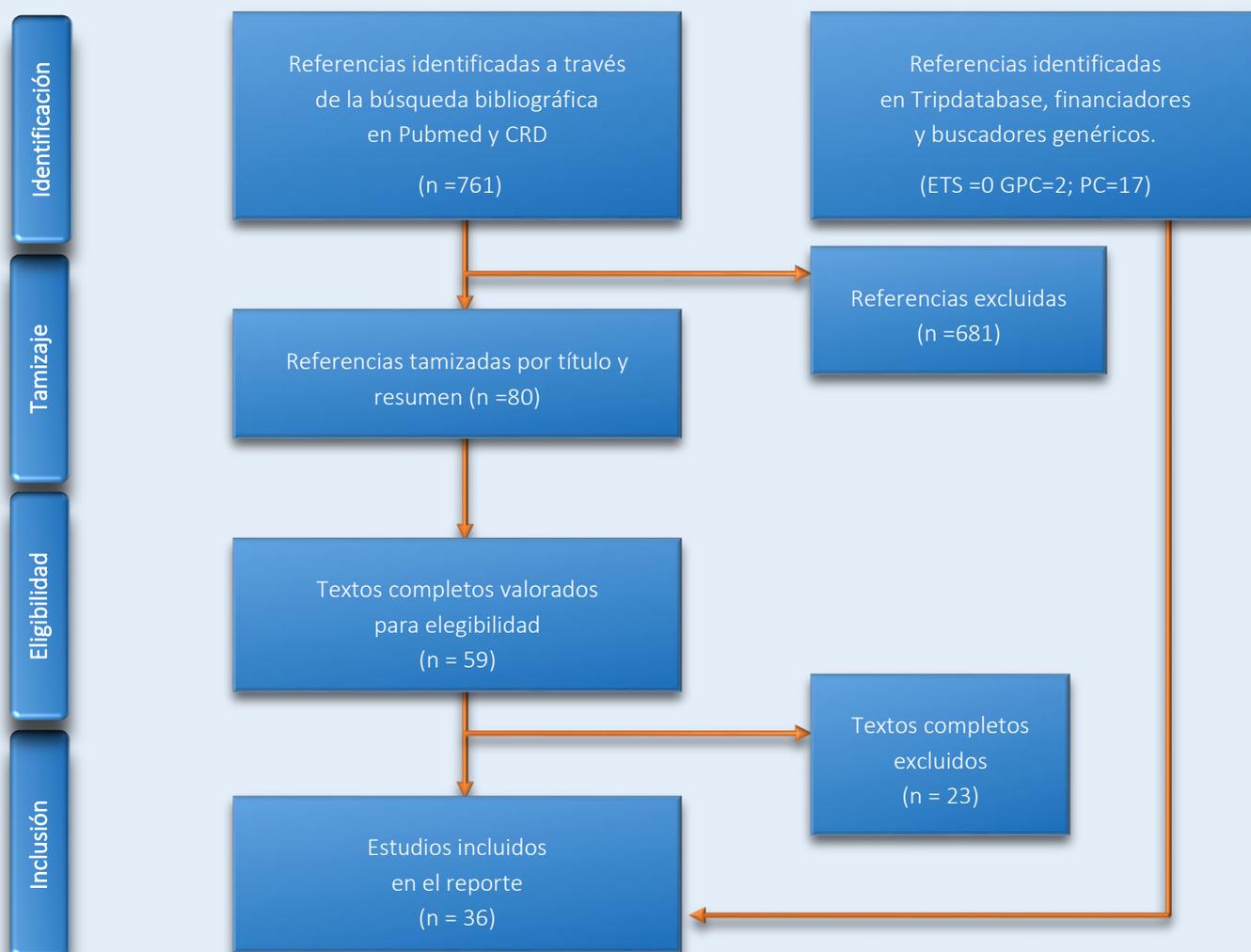
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 19/03/2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(JC Virus[Mesh] OR John Cunningham[tiab] OR JC Virus[tiab] OR JC Polyomavirus[tiab] OR Human Polyomavirus[tiab] OR Polyomavirus Hominis[tiab] OR Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal[Mesh] OR Polyomavirus Encephalopath*[tiab] OR Multifocal Leukoencephalopath*[tiab] OR Progressive Multifocal[tiab]) AND (Natalizumab[Mesh] OR Tysabri[tiab] OR Antegren[tiab] OR Natalizumab[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados

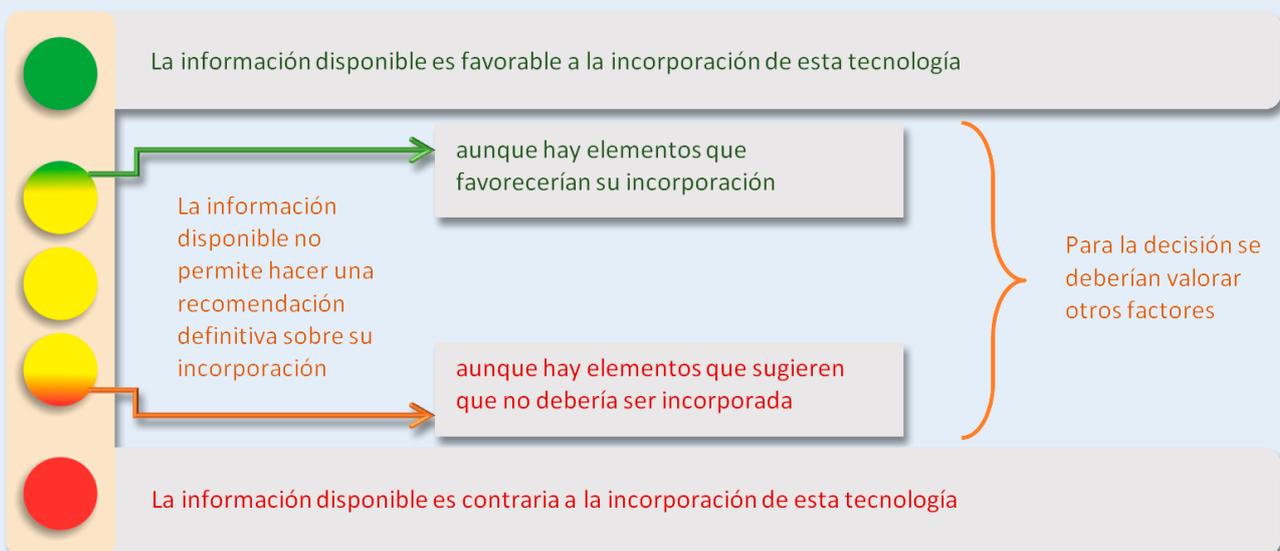


ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.



La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) o ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes o no hay beneficio o el mismo es incierto o hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina o ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] o ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina o ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

*Costo-efectivo: se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente seropositivos para el virus JC

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Adultos de 18 a 65 años con esclerosis múltiple recurrente remitente rápidamente evolutiva que cumplan **todos** los siguientes requisitos:

- Tenga EDSS menor o igual a 5.
- Tenga uno de los siguientes tipos de recurrencia en los últimos años
 - Una recaída con la recuperación parcial y al menos una lesión que realza con gadolinio, o incremento significativo de las lesiones en T2 en comparación con RMN previas
 - Dos o más recurrencias con recuperación parcial en el último año o
 - Dos o más recurrencias con recuperación completa en el último año más una lesión que realza con gadolinio o incremento significativo de lesiones en T2
- No respondió a un curso completo de uno de los siguientes: glatiramer, fumarato de dimetilo, teriflunomide, o presenta contraindicación o intolerancia documentada



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

La dosis de natalizumab autorizada es 300 mg cada 28 días, y se administrará por vía endovenosa.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del tratamiento se deberá presentar: un resumen de historia clínica firmado y sellado por el médico especialista en neurología especificando fecha del diagnóstico, tratamientos previos, valoración en la escala EDSS (*expanded disability status scale*), determinación del índice de anticuerpos anti-VJC previo al inicio. Luego, en los pacientes seronegativos repetir el índice cada 6 meses. En los pacientes seropositivos con el índice es menor a 1,5 repetir la prueba serológica cada 6 meses y, a partir de 18 meses, RM con frecuencia creciente, no inferior a cada 6 meses. En los pacientes con el índice mayor a 1,5 la repetición de la prueba serológica no es mandatoria. Si el paciente decide continuar con natalizumab, debe presentar RM con un intervalo no inferior a 3 - 4 meses.

ANEXO III. EVIDENCIA ADICIONAL SOBRE EFECTIVIDAD DEL NATALIZUMAB

Además de los estudios descriptos, Hutchinson y cols. publicaron en 2009 un análisis de subgrupos pre-especificados de los estudios AFFIRM y SENTINEL y concluyeron que natalizumab es particularmente efectivo en pacientes con la enfermedad rápidamente evolutiva severa.³⁹

El estudio de Saida y cols., publicado en 2017, de 94 pacientes, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de natalizumab en pacientes japoneses, demostró una reducción de ARR de 1,73 a 0,53 ($p < 0,01$) y una duplicación de la proporción de pacientes libres de recaída (79% vs 38%, $p < 0,01$) en comparación con placebo.⁴⁰

El estudio GLANCE, publicado en 2009, que incluyó 110 pacientes, tenía por objetivo evaluar la seguridad y tolerabilidad de la combinación de natalizumab con glatiramer. La rama de control fue glatiramer más placebo, la duración del tratamiento fue de 20 semanas.⁴¹ El análisis de los resultados mostro una tendencia estadísticamente no significativa a menor ARR y EDSS en la rama del tratamiento combinado.

Los tres ECAs tempranos (1999-2004) incluyeron un pequeño número de participantes, con el puntaje medio EDSS > 4 , usaron dosis de natalizumab inferiores a las consideradas óptimas en la actualidad por tiempos muy cortos, y mayormente lograron demostrar beneficio en disminución del número de lesiones activas en RM, parámetro de resultado que podría considerarse “blando”, con excepción del estudio de Miller y cols., en el que se observó una reducción en 2 veces de la proporción de pacientes con recaídas.⁴²⁻⁴⁴

Vitaliti y cols. publicaron en 2015 una revisión sistemática, cuya fecha de búsqueda finalizo en enero de 2015, realizando un meta-análisis de estudios observacionales de la eficacia de natalizumab. En la síntesis cuantitativa fueron incluidos 17 estudios, en su mayoría prospectivos, publicados entre 2009 y 2014. La ARR media basal de 2,0 se redujo, luego del tratamiento con natalizumab, a aproximadamente 0,3. La diferencia fue estadísticamente significativa.¹⁴

Tsvigoulis y cols. publicaron en 2016 una comparación indirecta de la eficacia de natalizumab y fingolimod en segunda línea, realizando una metaanálisis de datos extraídos de tres ECAs y cinco estudios observacionales.⁴⁵ En el subgrupo de ECAs natalizumab se asoció con una mayor reducción de ARR a dos años; $SMD_{indirect} -0,24$; (IC 95%: -0,44 to -0,04; $p = 0,01$) y mayor probabilidad de la ausencia de la actividad de enfermedad, $OR_{indirect} 1,82$, (IC 95%: 1,05-3,15) comparado con fingolimod, mientras no se encontraron diferencias entre las dos terapias en la proporción de pacientes libres de recaídas, $OR_{indirect} 1,20$; (IC 95%: 0,84- 1,71) y con progression de la discapacidad, $OR_{indirect} 0,76$; (IC 95%: 0,48 - 1,21). En el subgrupo de estudios observacionales no se encontró ninguna diferencia significativa entre los tratamientos.⁴⁵

Hadjigeorgiou y cols. publicaron en 2013 un metaanálisis en red (NMA, su sigla del *inglés Network Meta-analysis*) de ECAs con datos de 20 455 pacientes provenientes de 48 estudios para evaluar la efectividad y seguridad comparativa de los 7 AMEs usados para el tratamiento de EMRR.⁴⁶ En el análisis indirecto Natalizumab mostro superioridad frente a fingolimod para prevenir la progresión por RM, $OR 0,24$ (IC 95%: 0,10-0,58) y progresión de la discapacidad neurológica $OR 0,44$; (IC 95%: 0,21-0,91). Natalizumab fue superior a interferón- $\beta 1a$ en dosis 22 mcg para la no progresión por imágenes, $OR 0,33$ (IC 95% 0,16-0,69) y a interferón- $\beta 1a$ en dosis 30 mcg para la no progresión por RM: $OR 0,25$ (IC 95% 0,09-0,69), no progresión de la discapacidad: $OR 0,40$ (IC 95% 0,22-0,76) y proporción de pacientes sin recaídas: $OR 0,44$ (IC 95% 0,30-0,64) No hubo diferencias significativas para otros parámetros de resultados final y otros pares comparados.⁴⁶

Tabla 4. Ensayos clínicos controlados aleatorizados de evaluación de la efectividad de natalizumab en esclerosis múltiple

Estudio/año	N, Grupo de intervención vs Grupo de control Intervención	Principal parámetro de resultado mejorado
Tubridy y cols. 1999	72, NTZ 3 mg/kg vs placebo por 8 semanas	Disminución del número promedio de lesión activas en RM de 3,6 a 1,8
Miller y cols. (MS 213) 2003	213, NTZ 3mg/kg o 6 mg/kg vs placebo por 6 meses	Reducción de la tasa de recaídas a los 6 meses de 38% a 19%
O'Connor y cols. 2004	180, NTZ 1mg/kg o 3 mg/kg por única vez vs placebo	Disminución de pacientes con lesiones activas en RM de 44 a 29%
Polman y cols. (AFFIRM) 2006	942, NTZ 300 mg vs placebo por 2 años	Reducción de la ARR de 0,81 a 0,26
Rudick y cols.(SENTINEL) 2006	1171, NTZ 300 mg + IFN 30 mcg/s vs placebo + IFN 30 mcg/s por 2 años	Reducción de la ARR de 0,81 a 0,38
Goodman y cols. (GLANCE) 2009	110, NTZ 300mg + GA 20mg/d vs placebo + GA 20 mg/d por 24 semanas	Reducción de la ARR de 0,67 a 0,4 p=NS
Saida y cols. 2017	94, NTZ 300mg vs placebo por 24 semanas	Reducción de la ARR de 1,73 a 0,53

Abreviaciones: NTZ – natalizumab, RM –resonancia magnética, ARR – tasa anualizada de recaídas (su sigla del inglés: *annualized relapse rate*), IFN – interferón beta, GA - acetato de glatiramer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melcon M, Vergara R, Ceratto R. Prevalencia de Esclerosis múltiple en Junín (B), Argentina al 1/1/1991. *Rev. neurol. argent.* 1994;19(1):3-8.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA127]. 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/chapter/2-The-technology>. Accessed 1 de abril 2017.
3. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. Sep 2016;22(10):1315-1326.
4. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb 2016;87(2):117-125.
5. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of neurology*. Dec 2014;76(6):802-812.
6. Hegen H, Auer M, Bsteh G, et al. Stability and predictive value of anti-JCV antibody index in multiple sclerosis: A 6-year longitudinal study. *PLoS one*. 2017;12(3):e0174005.
7. Gupta S, Weinstock-Guttman B. Natalizumab for multiple sclerosis: appraising risk versus benefit, a seemingly demanding tango. *Expert opinion on biological therapy*. Jan 2014;14(1):115-126.
8. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf, 2018.
9. Polman CH, O'connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):899-910.
10. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):911-923.
11. Clerici M, Artusi CA, Di Liberto A, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017/08/03 2017;16(8):963-972.
12. Otto A. Number of PML diseases under Tysabri (December 2017). https://chefarztfrau.de/?page_id=716. Accessed 31 de marzo de 2018.
13. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet. Neurology*. Nov 2017;16(11):925-933.
14. Vitaliti G, Matin N, Tabatabaie O, et al. Natalizumab in multiple sclerosis: discontinuation, progressive multifocal leukoencephalopathy and possible use in children. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(11):1321-1341.
15. Walker A, Watson C, Alexopoulos ST, Deniz B, Arnold R, Bates D. A benefit–risk analysis of natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis when considering the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Current Medical Research and Opinion*. 2014/04/01 2014;30(4):629-635.
16. Argentina BdIN. Cotizacion de divisas. <http://www.bna.com.ar/>.
17. McQueen RB, Nair KV, Vollmer TL, Campbell JD. Incorporating real-world clinical practice in multiple sclerosis economic evaluations. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2015;15(6):869-872.
18. Alroughani RA, Aref HM, Bohlega SA, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Middle East and North Africa regional recommendations for patient selection and monitoring. *BMC neurology*. Feb 12 2014;14:27.
19. Fernández O, García-Merino JA, Arroyo R, et al. Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab (Tysabri)–2013. *Neurología*. 2015;30(5):302-314.
20. AETNA, Natalizumab (Tysabri) 2018. Date cited 01/02/2018 USA 2018. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/disclaimer/review/700_799/0751_19.html. Accessed 1 de abril 2018.
21. Ministerio de Salud de la Nación Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro.(S.U.R.) Resolucion 46/2017. Argentina 2017. 2017.
22. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Medico Obligatorio. Res 201/2002. Argentina. Ministerio de Salud de la Nacion. 2002. https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php.
23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Brasil 2013. <http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica>. Accessed 1 de abril 2018.

24. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Cobertura mínima de plano. Brasil 2018. <http://www.ans.gov.br/>. Accessed 1 de abril 2018.
25. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas. Garantías Explícitas en Salud (AUGE o GES) . Chile 2016. . 2016; http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed 1 de abril 2018.
26. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia 2018. <http://www.nuevaeps.com.co/Normatividad/PlanObligatorio.aspx>. Accessed 1 de abril 2018.
27. Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Edición 2016. México 2018. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf.
28. Sistema Nacional Integrado de Salud (FNR). Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de Esclerosis Múltiple. Uruguay 2018. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed 1 de abril 2018.
29. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Resolutions. Alemania 2018. <http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/resolutions/ab/60/>. Accessed 1 de abril 2018.
30. Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australia 2018. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=NATALIZUMAB&analyse=false&search-type=medicines>. Accessed 1 de abril 2018.
31. CADTH. Drugs reviewed under the Joint Oncology Drug Review Process from 2007 to 2011 Provincial Funding Summary. <https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ijodr-drugs-provfund.pdf>. Accessed 07 de abril 2018.
32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons of Recommendations. Canada 2009. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf. Accessed 1 de abril 2018.
33. Haute Autorité de Santé (HAS). Opinions on drugs. Tysabri. Francia 2007. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_490369/en/tysabri. Accessed 1 de abril 2018.
34. Centers for Medicare and Medicaid Services. CMS.gov. https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/indexes/ncd-by-chapter-and-section-index.aspx?bc=BAAAAAAAAAAAA&>. Accessed 1 de abril 2018.
35. Anthem Health Insurance, Inc. Medical Policies. Clinical UM Guideline. Natalizumab (Tysabri®) USA 2018. https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_c178382.htm. Accessed 1 de abril 2018.
36. CIGNA. 2018 CIGNA Drug List. Prescription Drug List. 2018. <https://www.cigna.com/prescription-drug-list?consumerID=cigna&indicator=nonIFP&pdYearType=CD&effectiveDate=2018-01-01>. Accessed 1 de abril 2018.
37. AEMPS AEdMyPS-. Natalizumab (▼Tysabri): nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. 2016; https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/Ni-MUH_FV_01-natalizumab-tysabri.htm. Accessed 12 de marzo 2018.
38. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos, Perú (CeNaDIM). Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a natalizumab. Perú 2016. <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/252-nuevas-recomendaciones-para-minimizar-el-riesgo-de-leucoencefalopatia-multifocal-progresiva-asociada-a-natalizumab>. Accessed 19 de marzo 2018.
39. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of neurology*. 2009;256(3):405-415.
40. Saida T, Kira J-i, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: a double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017;11:25-31.
41. Goodman A, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009;72(9):806-812.
42. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(1):15-23.
43. Tubridy N, Behan P, Capildeo R, et al. The effect of anti- α 4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. *Neurology*. 1999;53(3):466-466.
44. O'connor P, Goodman A, Willmer-Hulme A, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses Clinical and MRI effects. *Neurology*. 2004;62(11):2038-2043.

45. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. *PloS one*. 2016;11(9):e0163296.
46. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(6):433-439.