

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Esclerosis Múltiple

Tecnología Sanitaria Evaluada: Alemtuzumab, Ocrelizumab,
Cladribina

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Esclerosis Múltiple. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Evaluación Económica	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales.....	8
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos.....	9
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	12
Alemtuzumab	12
Ocrelizumab	12
Caldribina	13
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	14
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	15
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	47
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	57
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	59
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	62
15. CONCLUSIÓN	63
16. REFERENCIAS	64
17. ANEXO 1	66
AGRADECIMIENTOS.....	81

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Alemtuzumab, Ocrelizumab y Cladribina

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Esclerosis múltiple remitente recurrente.

Esclerosis múltiple primaria progresiva.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Alemtuzumab, Ocrelizumab y Cladribina para el tratamiento de segunda línea de esclerosis múltiple remitente recurrente activa, en pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento habitual.

Ocrelizumab para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad.

5. RESUMEN EJECUTIVO

La Esclerosis Múltiple (EM) suele presentarse en cerca del 80% de los casos a través de episodios recurrentes y remitentes, los cuales con el tiempo podrán desarrollar a una forma progresiva y persistente. Un 10 a 15% de los casos, evidencia un cuadro sin remisiones desde su inicio. Durante el año 2010, se incorporó bajo modalidad Garantía Explícita en Salud la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), garantizando en su tratamiento fármacos inmunomoduladores de primera línea, Interferones intramusculares, subcutáneos y el Acetato de Glatiramer. Además, cuentan con cobertura a través de la Ley Ricarte Soto desde el año 2015 aquellos pacientes refractarios a la terapia habitual.

Eficacia de los tratamientos

Eficacia del Ocrelizumab, Alemtuzumab, Cladribina

Ocrelizumab

Se identificó evidencia indirecta proveniente de una revisión sistemática con metanálisis. La revisión incluyó cualquier ensayo que incluyera adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente en el que se evaluó el efecto de una monoterapia contra placebo o entre diferentes monoterapias. De acuerdo a esta evidencia se observó que no se encuentran efectos relevantes en la tasa anualizada de brote o recaída a las 96 semanas y efectos adversos severos al mismo número de semanas. No se identificó evidencia para el número de lesiones o nuevas lesiones en resonancia magnética ni en la progresión de la discapacidad.

Se identificaron 3 ensayos aleatorizados que evaluaron los efectos del uso de ocrelizumab en comparación a interferón (β -1a) en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa. De acuerdo a esta evidencia se observó que ocrelizumab disminuye el riesgo de recaídas y el riesgo de progresión de la discapacidad medida a las 96 semanas y que los efectos adversos severos son probablemente menos que con interferón al medirlos en un periodo de 48 a 96 semanas.

Alemtuzumab

Se identificó una revisión sistemática con metaanálisis en red que evaluó los efectos de usar alemtuzumab en comparación a usar natalizumab en personas con esclerosis múltiple recurrente altamente activa. De acuerdo a esta evidencia se observó no existe claridad si el alemtuzumab es superior en disminuir las recaídas, la discapacidad a los 12 meses y que no está claro si alemtuzumab se asocia a menos efectos adversos.

Se identificaron 3 ensayos aleatorizados que evaluaron los efectos de usar alemtuzumab en comparación usar interferón (β -1^a) en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa. De acuerdo a esta evidencia se observó que alemtuzumab probablemente disminuye el riesgo de recaída y que podría disminuir el riesgo de progresión de la

discapacidad al compararlo con interferón (β -1^a) medida a los 36 meses, y que el riesgo de los efectos adversos podría no existir o serían mínimos usando alemtuzumab o interferón.

Cladribina

Se identificó evidencia indirecta proveniente de una revisión sistemática con metaanálisis en red, 2 ensayos incluyeron cladribina y dos ensayos usaron natalizumab, ambas intervenciones comparadas con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

De acuerdo a la evidencia encontrada se observó que natalizumab podría disminuir los brotes o recaídas, la progresión de la enfermedad a los 6 meses y tendría menos eventos adversos que cladribina.

Se identificó evidencia indirecta proveniente de una revisión sistemática con metaanálisis en red.

La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando tratamientos aprobados en Estados Unidos o Europa para pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

De acuerdo a la evidencia encontrada se observó que cladribina probablemente logra una mayor disminución de los brotes y podría lograr una mayor disminución de la progresión de la enfermedad. Respecto a los riesgos de efectos adversos no está claro si existen diferencias entre cladribina e interferón.

Ocrelizumab

Se identificó 1 ensayo aleatorizado que evaluaba los efectos de usar ocrelizumab en comparación a placebo en personas con esclerosis múltiple primaria progresiva. De acuerdo a esta evidencia se observó que no se encuentran efectos relevantes en la mayor parte de outcomes (pacientes con confirmación de progresión, SF-36), salvo en indicadores específicos como el número de lesiones activas en T2 ó el volumen cerebral.

Evaluación Económica

Los estudios encontrados van desde el año 2015 hasta el año 2017, Alemtuzumab 3 estudios, Ocrelizumab 2 estudios, y por último Cladribina arrojó 1 estudio y además, para este último medicamento se cuenta con una evaluación económica realizada por la Pontificia Universidad Católica de Chile que evalúa la costo-efectividad de cladribina comparada con las alternativas actuales. Se puede concluir que en las agencias europeas donde se encontraron recomendaciones, alemtuzumab y ocrelizumab fueron recomendados para la esclerosis múltiple remitente recurrente. Sin embargo, en las agencias latinoamericanas encontradas (Perú y Brasil) estas moléculas no fueron recomendadas. Cladribina en cambio, fue recomendada por el NICE de Inglaterra y fue rechazada por PBAC de Australia debido a la incertidumbre de su relación costo-

efectividad. En el caso de Ocrelizumab para la esclerosis múltiple primaria progresiva, esta fue rechazada por ambas agencias NICE y PBAC.

Impacto presupuestario:

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Fingolimod 0,5 mg cápsula	\$ 1.046	\$ 2.131	\$ 3.259	\$ 3.787	\$ 4.340
Natalizumab 300 mg/15 ml	\$ 534	\$ 1.089	\$ 1.664	\$ 1.934	\$ 2.216
Total tto actual	\$ 1.580	\$ 3.220	\$ 4.923	\$ 5.720	\$ 6.556
Alemtuzumab vial 10mg	\$ 3.537	\$ 5.765	\$ 6.405	\$ 4.878	\$ 4.816
Cladribina comp 10mg	\$ 3.058	\$ 6.115	\$ 6.880	\$ 5.927	\$ 5.753
Alemtuzumab vial 10mg ARC	\$ 3.537	\$ 5.765	\$ 6.405	\$ 4.435	\$ 3.843
Cladribina comp 10mg ARC	\$ 3.058	\$ 6.115	\$ 6.552	\$ 4.944	\$ 5.753
Ocrelizumab 300mg para EMRR	\$ 1.767	\$ 3.534	\$ 3.976	\$ 3.425	\$ 3.324
Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva					
Ocrelizumab 300mg para EMPP	\$ 961	\$ 1.591	\$ 1.918	\$ 1.358	\$ 986

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Recomendación media Alta con observación. Existe RED GES y Red Conformada y funcionando de la LRS primer decreto para esta patología, pueden existir ciertas limitaciones principalmente debido a la brecha en los recursos necesarios para la administración de medicamentos intravenosos.

Tabla resumen de la evaluación de los tratamientos solicitados

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Esclerosis Múltiple	Alemtuzumab (Remitente Recurrente)	Favorable	No se excluye	
Esclerosis Múltiple	Ocrelizumab (Primaria Progresiva)	Favorable	No se excluye	
Esclerosis Múltiple	Ocrelizumab (Remitente Recurrente)	Favorable	No se excluye	
Esclerosis Múltiple	Cladribina (Remitente Recurrente)	Favorable	No se excluye	

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Esclerosis Múltiple (EM), corresponde a una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), que se manifiesta con variada sintomatología deficitaria según el territorio anatómico afectado.

La EM suele presentarse en cerca del 80% de los casos a través de episodios recurrentes y remitentes, los cuales con el tiempo podrán desarrollar a una forma progresiva y persistente (EM-secundariamente progresiva). Un 10 a 15% de los casos, evidencia un cuadro sin remisiones desde su inicio (EM-primariamente progresiva). Un estudio observó que pacientes con EM primaria progresiva (EMPP) con afectación de 1 sistema neurológico al momento del diagnóstico demoran 33,2 años en promedio en llegar al estado DSS 10 (muerte) y aquellos con 3 ó más sistemas neurológicos afectados tardarían 13,5 años (1).

Durante el año 2010, se incorporó bajo modalidad Garantía Explícita en Salud la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), garantizando en su tratamiento fármacos inmunomoduladores de primera línea, Interferones intramusculares, subcutáneos y el Acetato de Glatiramer. Además, cuenta con cobertura a través de la Ley Ricarte Soto desde el año 2015 para aquellos pacientes refractarios a la terapia habitual.

En Chile no se dispone de información epidemiológica con representatividad nacional. Un estudio de captura y recaptura realizado en la Región de Magallanes, señala una prevalencia de EM de 13,4 por 100.000 [IC95% 10,5-16,3] con una mediana de edad del diagnóstico de 27 años (media 28 años, rango 11-52); el 67% correspondieron a mujeres (publicación original no disponibles) (2).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico de la EM no es simple. Es necesario descartar otros factores que pudieran estar ocasionando los síntomas. Un diagnóstico confiable puede ser realizado cuando se tiene certeza de que al menos se haya sufrido 2 ataques por separado.

Un examen neurológico es necesario en busca de cambios en la visión, movimiento de ojos anormales, equilibrio y coordinación, cambios en los reflejos entre otros. Estos cambios tienen que ser confirmados mediante examen de imagen con una resonancia magnética nuclear que pueda mostrar posibles daños en las vainas de mielina en el cerebro o en la médula espinal.

Basados en el curso de la enfermedad, se pueden distinguir 4 categorías principales (3):

- Remitente, recurrente (EMRR): es la forma más común, que puede afectar hasta el 85% de los pacientes. Está marcada por brotes (recidivas o exacerbaciones) de los síntomas, seguidos por períodos de remisión.

- Secundaria progresiva: puede desarrollarse en algunos pacientes con enfermedad recidivante-remitente. El curso de la enfermedad continúa empeorando con o sin períodos de remisión de la gravedad de los síntomas.
- Primaria progresiva (EMPP): esta forma puede afectar a aproximadamente al 10% de los pacientes. Los síntomas continúan empeorando gradualmente desde el principio. No hay recaídas o remisiones. Esta forma de es más resistente a los fármacos típicamente usados para tratar la enfermedad.
- Progresiva: corresponde a una forma poco frecuente de la enfermedad que afecta a menos del 5% de los pacientes. Es progresivo desde el principio, con brotes intermitentes de empeoramiento de los síntomas a lo largo del camino. No hay períodos de remisión.

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

No existe cura para esta enfermedad, el objetivo del tratamiento es reducir los síntomas y ayudar a la persona a valerse por sí mismo por el mayor tiempo posible. Durante los últimos años se han desarrollado y están disponibles tratamientos farmacológicos que incluyen interferón beta, glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, mitoxantrona, cladribina, ocrelizumab entre otros para la esclerosis múltiple remitente recurrente (4). La mayoría de estos medicamentos han sido probados en esclerosis múltiple primaria progresiva, sin embargo, pocos han mostrado eficacia, siendo ocrelizumab el único tratamiento aprobado para esta patología (5).

En conjunto con estos medicamentos que buscan modificar la enfermedad, existe tratamiento sintomatológico. Usualmente se recetan bloqueadores de la dopamina que ayudan a reducir los síntomas y controlar los movimientos involuntarios. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes podrían necesitar de asistencia y cuidadores.

Es necesario tener en cuenta que los factores de riesgo de presentar leucoencefalopatía multifocal son ser virus JC positivo, exposición previa a tratamientos inmunosupresores y la duración prolongada del tratamiento con Natalizumab (6). Los pacientes que actualmente se encuentran en tratamiento con Natalizumab por la Ley Ricarte Soto presentan varios de estos factores de riesgo, que potencialmente los haría propensos a suspender el tratamiento próximamente. Estos pacientes deberían transitar hacia otras alternativas de tratamiento que actualmente no están disponibles en la canasta financiada por la Ley Ricarte Soto.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Entre los tratamientos evaluados existen anticuerpos monoclonales como alemtuzumab y ocrelizumab, esteroides, bloqueadores de canales de calcio e inhibidores de la síntesis de piridina, que ejercen la inmunomodulación mediante variados mecanismos de acción.

Alemtuzumab

Registro e Indicación

Alemtuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.

Presentaciones

Solución concentrada para perfusión 10 mg/ml (B-2415/14)

Laboratorio

Lemtrada; Laboratorio Genzyme Chile Limitada

Posología

La dosis recomendada es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento.

Curso inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg)

Segundo curso: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados 12 meses después del curso inicial de tratamiento.

Ocrelizumab

Registro e Indicación

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. Además, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen.

Presentaciones

Solución inyectable de 300mg/10mL

Laboratorio

Ocrevus; Roche Chile

Posología

300mg en infusión intravenosa en la semana 1 y 3 seguido de 600mg cada 6 meses.

Caldribina

Registro e Indicación

Cladribina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Presentaciones

Comprimidos de 10mg (F-23853/18)

Laboratorio

Mavenclad® de Merck S.A.

Posología

3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.

Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. Eficacia de los Tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de ocrelizumab, alemtuzumab y cladribina en relación a las alternativas de tratamiento identificadas por especialistas en la patología.

Ocrelizumab

Pregunta 1.

En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa ¿Se debe usar ocrelizumab en comparación al mejor tratamiento disponible (por ejemplo, natalizumab)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa
Intervención	ocrelizumab
Comparación	mejor tratamiento disponible (por ejemplo, natalizumab)
Desenlaces (outcomes)	Tasa anualizada de brote o recaída, lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, discapacidad, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética.

Desenlaces (outcomes): Tasa anualizada de brote o recaída, lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, discapacidad, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó una revisión sistemática con metanálisis (7) para responder la pregunta.

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 4 revisiones sistemáticas (7–10) que incluyen 3 ensayos aleatorizados evaluando la intervención de interés, pero no la comparación de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes. Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron la dos revisiones que utilizaron la técnica de metaanálisis en red (7,8), seleccionando la primera, por constituir una revisión con menor riesgo

	de sesgo y mayor claridad en el reporte de los resultados. <i>Matriz de Evidencia</i> ¹
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando a adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente, en el que investigara el efecto de una monoterapia contra placebo o entre diferentes monoterapias (7). Dentro de los 34 ensayos que componen la red de evidencia, tres evaluaron ocrelizumab (11,12) (dos de ellos reportados en una misma referencia).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	OPERA 1 y OPERA 2 (11) Estos ensayos idénticos aleatorizaron a 821 y 835 pacientes en dos ramas: ocrelizumab 600 mg por vía endovenosa cada 24 semanas o interferón beta-1a 44 µg tres veces por semana por vía subcutánea. La duración fue 96 semanas. Kappos 2011 (12) Este ensayo aleatorizó a 220 pacientes en cuatro ramas: ocrelizumab 600 mg por vía endovenosa en dos dosis en los días 1 y 15; ocrelizumab 2000 mg en igual esquema que en la dosis de 600 mg; interferón beta-1a 30 µg por vía intramuscular 1 vez por semana; placebo. La duración fue 24 semanas.
Qué tipo de desenlaces se midieron	El desenlace primario en los ensayos OPERA 1 y 2 fue la tasa anualizada de recaídas, y en Kappos 2011 fue el número de lesiones en T1 ó con refuerzo con gadolinio en la resonancia magnética. Tanto estos ensayos, como los otros incluidos en la red, midieron múltiples desenlaces, sin embargo, aquellos que la revisión sistemática analizada presenta de manera agregada fueron recaída y discontinuación del tratamiento por efectos adversos.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Los ensayos OPERA 1 y 2 fueron financiados por Hoffmann-La Roche, y Kappos 2011 por Genentech, Inc. La revisión sistemática de Lucchetta et al (7) no recibió financiamiento de la industria, ni se declaró ningún financiamiento que pudiese ser percibido como un conflicto de intereses con el tema de la revisión (financiada por <i>Institutional Development Support Program of the National Health System (ProadiSUS)</i> y el hospital alemán Oswaldo Cruz, Brazil).

¹ Ver Matriz de Evidencia, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6d6a2f6ec0d60d9f39b948>

Resumen de resultados

Tabla 1. Resumen de evidencia del efecto de ocrelizumab en comparación a mejor tratamiento disponible (por ejemplo, natalizumab) en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa.

Ocrelizumab versus natalizumab para esclerosis múltiple				
Pacientes	Esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa			
Intervención	Ocrelizumab			
Comparación	Natalizumab			
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Tasa anualizada de brote o recaída A las 96 semanas	-- 33 ensayos incluidos en una revisión sistemática (7)	Natalizumab versus ocrelizumab HR 0,84 (IC 95% 0,65 a 1,1)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Si bien el efecto estadístico favorece a natalizumab, debido a la muy baja certeza de la evidencia disponible, no está claro si existen diferencias entre ocrelizumab y natalizumab en disminuir las recaídas.
Número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética	--	No reportado por la revisión sistemática (7)	--	--
Progresión de la discapacidad	--	No reportado por la revisión sistemática (7)	--	--
Efectos adversos severos A las 96 semanas	-- 39 ensayos incluidos en una revisión sistemática (7)	Natalizumab versus ocrelizumab HR 1,5 (IC 95% 0,28 a 5,70)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Si bien el efecto estadístico favorece a ocrelizumab, debido a la muy baja certeza de la evidencia disponible, no está claro si existen diferencias entre ocrelizumab y natalizumab en relación a los efectos adversos severos.
HR: Hazard ratio IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> *Los efectos adversos severos más frecuentes fueron infecciones y eventos autoinmunes. ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas). Si bien muchos de los ensayos en la red no incluyeron al grupo con esclerosis múltiple recurrente remitente altamente activa (lo cual se define				

habitualmente por uno o más brotes, en un periodo de 12 meses), no se disminuyó adicionalmente por este factor, ya que los ensayos que más aportan sí se centraron predominantemente en este grupo. En el caso de los efectos adversos severos, también se debe considerar que se estimaron a través la tasa de discontinuación, ya que no estaban claramente reportados en los ensayos.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de que exista una diferencia clínicamente importante en cualquier dirección. Si bien el intervalo es muy ancho, se disminuyó la certeza sólo en 1 nivel porque el resto de las técnicas metanalíticas, incluyendo el ranking de intervenciones, muestran que las diferencias serían escasas entre las dos intervenciones que se comparan.

³ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los ensayos en la red tenían riesgo de sesgo no claro en relación al ocultamiento de la secuencia y para el ciego de los evaluadores, y muchos tampoco fueron ciegos para participantes y tratantes.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que califican dentro de la categoría de recurrente remitente altamente activa (*highly active relapsing–remitting multiple sclerosis - HARRMS*). Lo cual se define habitualmente por uno, o más de uno según otras definiciones, en un periodo de 12 meses, y que no tienen un grado avanzado de discapacidad. En teoría, esta evidencia se aplica independientemente de si los pacientes han recibido o no terapias previas, aunque la certeza de la evidencia existente es insuficiente para establecer si existen diferencias en relación a este factor.

Se debe extrapolar con cautela esta evidencia a pacientes clasificados en relación a criterios imagenológicos, ya que estos no fueron utilizados en los ensayos.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces tasa anualizada de recaída, progresión de la enfermedad y efectos adversos severos son considerados críticos para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con varias alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento. El número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética, si bien se encuentra validado como desenlace sustituto (13), se reserva para casos en los cuales no se cuenta con información de los desenlaces críticos.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que ocrelizumab es superior a placebo (8–10) y a interferón beta-1a (8–10). Igualmente, coinciden con la otra revisión sistemática que analiza comparaciones múltiples mediante metaanálisis en red (8).

Pregunta 2.

En personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa ¿Se debe usar ocrelizumab en comparación a usar Interferón (β-1a)?

Población: personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa

Intervención: Ocrelizumab

Comparación: Interferón

Desenlaces (outcomes): Tasa anualizada de brote o recaída, lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, discapacidad, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética.

Se identificaron 3 ensayos aleatorizados dos de ellos reportados en un mismo artículo que comparan la intervención con el comparador adecuado (11,12).

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 4 revisiones sistemáticas (7,8,10,14) que incluyen 3 ensayos aleatorizados que comparan directamente la intervención contra el comparador adecuado, los ensayos OPERA 1 (11), OPERA 2 (11) y Kappos 2011 (12). OPERA 1 y OPERA 2 fueron reportados en un mismo artículo. Matriz de Evidencia²
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Criterios de inclusión OPERA 1 y 2 Adultos de 18 a 55 años con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente por criterios de McDonald, al menos dos recaídas en los últimos 24 meses y una en los últimos 12 meses, puntaje menor a 5,5 en la escala EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale - EDSS, la cual va de 0 a 10, indicando los puntajes mayores un mayor grado de discapacidad) y lesiones compatibles en la resonancia magnética. Kappos 2011 Adultos de 18 a 55 años con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente, al menos dos recaídas en los últimos 36 meses y una en los últimos 12 meses, puntaje menor a 6 en la escala EDSS y lesiones compatibles en la resonancia magnética. Características basales OPERA 1

² Ver Matriz de Evidencia, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6hd6a2f6ec0d60d9f39b948>

	<p>Promedio de edad 37 años; 66% mujeres; promedio de EDSS basal 2,8; promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas 6,5 años; promedio de recaídas en los 12 meses previos: 1,31</p> <p>OPERA 2 Mediana de edad 37 años; 66% mujeres; mediana de EDSS basal 2,8; mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas 6,7 años; promedio de recaídas en los 12 meses previos: 1,33</p> <p>Kappos 2011 Mediana de edad 37 años; 64% mujeres; mediana de EDSS basal 3,3; mediana de tiempo desde la primera recaída 6,5 años; recaídas en los 3 años previos: 0=0%, 1=1%, 2=55%, 3=32%, >4=12%</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>OPERA 1 y 2 Estos ensayos idénticos aleatorizaron en dos ramas: ocrelizumab 600 mg por vía endovenosa cada 24 semanas o interferón beta-1a 44 µg tres veces por semana por vía subcutánea. La duración fue 96 semanas.</p> <p>Kappos 2011 Este ensayo aleatorizó en cuatro ramas: ocrelizumab 600 mg por vía endovenosa en dos dosis en los días 1 y 15; ocrelizumab 2000 mg en igual esquema que en la dosis de 600 mg; interferón beta-1a 30 µg por vía intramuscular 1 vez por semana; placebo. La duración fue 24 semanas.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>El desenlace primario en los ensayos OPERA 1 y 2 fue la tasa anualizada de recaídas, y en Kappos 2011 fue el número de lesiones en T1 ó con refuerzo con gadolinio en la resonancia magnética.</p> <p>Otros desenlaces fueron recaída, permanencia libre de brotes, lesiones en resonancia y discontinuación del tratamiento por efectos adversos</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Los ensayos OPERA 1 y 2 fueron financiados por Hoffmann-La Roche, y Kappos 2011 por Genentech, Inc.</p>

Tabla 2. Tabla N°. Resumen de evidencia del efecto de ocrelizumab en comparación interferón (β-1a) en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa.

Ocrelizumab versus interferón para esclerosis múltiple						
Pacientes	Esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa					
Intervención	Ocrelizumab					
Comparación	Interferón (β-1a)					
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON interferón	CON ocrelizumab	Diferencia (IC 95%)		
Tasa anualizada de brote o recaída Calculada en un periodo de 48 a 96 semanas	-- (3 ensayos/ 1765 pacientes) (11,12)	1,32 brotes por paciente/año	1,17 brotes por paciente/año	DM -0,15 (ME: - 0,23 a -0,07)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ocrelizumab disminuye el riesgo de recaídas en comparación con interferón.
Progresión de la discapacidad 96 semanas	RR 0,67 (0,51 a 0,88) (2 ensayos/ 1656 pacientes) (11)	136 por 1000	91 por 1000	45 menos (ME: 16 a 67 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ocrelizumab disminuye el riesgo de progresión de la discapacidad en comparación con interferón.
Efectos adversos severos ** Calculada en un periodo de 48 a 96 semanas	RR 0,76 (0,56 a 1,04) (3 ensayos/ 1765 pacientes) (11,12)	96 por 1000	73 por 1000	23 menos (ME: 42 menos a 4 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Ocrelizumab probablemente tiene un menor riesgo de efectos adversos severos que interferón.
RR: Riesgo relativo DM: Diferencia de medias ME: Margen de error (IC: Intervalo de confianza del 95%). GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group * Los riesgos CON interferón están basados en los riesgos del grupo control en los estudios para los desenlaces dicotómicos, y en el riesgo basal de los estudios con mayor peso (OPERA 1 Y 2) para los desenlaces continuos. El riesgo CON ocrelizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error) para los desenlaces dicotómicos, y en el efecto absoluto para los desenlaces continuos. ** Ningún efecto adverso severo fue más frecuente en alguno de los grupos. Ocurrieron más infecciones en el grupo interferón (1,3 vs 2,9% con interferón) y más desarrollo de neoplasias con ocrelizumab (0,5% vs 0,2%). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que no exista una diferencia clínicamente importante entre ambas alternativas.						

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que califican dentro de la categoría de recurrente remitente altamente activa (highly active relapsing–remitting multiple sclerosis - HARRMS). Lo cual se define habitualmente por uno, o más de uno según otras definiciones, en un periodo de 12 meses, y que no tienen un grado avanzado de discapacidad. En teoría, esta evidencia se aplica independientemente de si los pacientes han recibido o no terapias previas, aunque la certeza de la evidencia existente es insuficiente para establecer si existen diferencias en relación a este factor.

Se debe extrapolar con cautela esta evidencia a pacientes clasificados en relación a criterios imagenológicos, ya que estos no fueron utilizados en los ensayos.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces tasa anualizada de recaída, progresión de la enfermedad y efectos adversos severos son considerados críticos para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con varias alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento. El número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética, si bien se encuentra validado como desenlace sustituto (13), se reserva para casos en los cuales no se cuenta con información de los desenlaces críticos.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas que analizan la comparación de interés, en cuanto a que ocrelizumab es superior a interferón beta-1a (7,8,14).

Pregunta 3.

En pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva ¿Se debe usar ocrelizumab en comparación a usar placebo?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: esclerosis múltiple primaria progresiva

Intervención: ocrelizumab

Comparación: placebo

Desenlaces (outcomes): Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 12, semana 24, cambio en componente física SF-36 desde el inicio hasta la semana 120, cambio porcentual promedio en el rendimiento de la prueba de caminata de 25 pies desde el inicio a la semana 120, media geométrica ajustada del número de lesiones activas en T2 a la semana 120, cambio porcentual promedio del volumen cerebral desde la semana 24 a la 120

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un ensayo aleatorizado (12,15,16) que era pertinente para responder la pregunta.

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificó 1 ensayo clínico aleatorizados que corresponden a la comparación de interés.
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Se incluyó información de pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	La intervención incluida en los estudios fue ocrelizumab (600 mg cada 24 semanas)
Qué tipo de desenlaces se midieron	Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 12, semana 24, cambio en componente física SF-36 desde el inicio hasta la semana 120, cambio porcentual promedio en el rendimiento de la prueba de caminata de 25 pies desde el inicio a la semana 120, media geométrica ajustada del número de lesiones activas en T2 a la semana 120, cambio porcentual promedio del volumen cerebral desde la semana 24 a la 120.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Financiamiento: F. Hoffmann-La Roche;

Resumen de resultados

La Tabla 4. Resumen de evidencia del efecto de ocrelizumab en comparación a placebo en personas con esclerosis múltiple primaria progresiva.

Ocrelizumab comparado con Placebo para pacientes con EM primaria progresiva						
Paciente o población : pacientes con EM primaria progresiva						
Intervención : Ocrelizumab						
Comparación: Placebo						
Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza de la evidencia (GRADE)	Qué pasa
		Sin Ocrelizumab	Con Ocrelizumab	Diferencia		
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 12 Nº de participantes : 731 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0.84 (0.68 a 1.02)	39.3%	33.0% (26.8 a 40.1)	6.3% menos (12,6 menos a 0,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Ocrelizumab podría hacer poca o ninguna diferencia en la progresión confirmada de la enfermedad a la semana 12.
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 24 Nº de participantes : 731 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0.83 (0.67 a 1.03)	35.7%	29.6% (23.9 a 36.7)	6.1% menos (11,8 menos a 1,1 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Ocrelizumab podría hacer poca o ninguna diferencia en la progresión confirmada de la enfermedad a la semana 24
Cambio en componente física SF-36 desde el inicio hasta la semana 120 semanas Nº de participantes : 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	-	La media cambio en componente física SF-36 desde el inicio hasta la semana 120 semanas era 0	-	MD 0.38 más alto. (1.2 menor a 1.96 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Ocrelizumab probablemente hace poca o ninguna diferencia en el componente físico del cuestionario SF-36

<p>Cambio porcentual promedio en el rendimiento de la prueba de caminata de 25 pies desde el inicio a la semana 120 Nº de participantes : 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	<p>Ocrelizumab: 38.9% (488 pacientes) Placebo: 55.1% (244 pacientes) Reducción relativa: 29.3% (-1.6 a 51.5)</p>			<p>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</p>	<p>La intervención podría hacer poco o ninguna diferencia respecto del rendimiento en la prueba de caminata de 25 pies.</p>	
<p>Media geométrica ajustada del número de lesiones activas en T2 a la semana 120 Nº de participantes : 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	<p>-</p>	<p>La media geométrica ajustada del número de lesiones activas en T2 a la semana 120 era 0</p>	<p>-</p>	<p>MD 10.8 menor (13.73 menor a 7.87 menor)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</p>	<p>Ocrelizumab probablemente reduce el número de lesiones activas en t2 a la semana 120.</p>
<p>Cambio porcentual promedio del volumen cerebral desde la semana 24 a la 120 Nº de participantes : 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	<p>-</p>	<p>La media cambio porcentual promedio del volumen cerebral desde la semana 24 a la 120 era 0</p>	<p>-</p>	<p>MD 0.19 más alto. (0.01 más alto. a 0.37 más alto.)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</p>	<p>Ocrelizumab probablemente mejora ligeramente el volumen cerebral a la semana 120 de tratamiento.</p>
<p>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%).</p>						
<p>CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media</p>						
<p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group</p>						

Alemtuzumab

Pregunta 1.

En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa ¿Se debe usar alemtuzumab en comparación al mejor tratamiento disponible (por ejemplo, natalizumab)?

Población: personas con EM remitente recurrente altamente activa.

Intervención: Alemtuzumab.

Comparación: Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, natalizumab).

Desenlaces (outcomes): Tasa anualizada de brote o recaída, lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, discapacidad, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética.

Se identificó una revisión sistemática con metanálisis (17) para responder la pregunta.

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 7 revisiones sistemáticas (7–10,17–19), que incluyen 3 ensayos aleatorizados evaluando la intervención de interés, pero no la comparación de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes. Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron las revisiones sistemáticas que utilizaron la técnica de metaanálisis en red (7,17). Se seleccionó la revisión con metodología Cochrane, ya que cumple con altos estándares metodológicos (17). <i>Matriz de Evidencia</i> ³
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente según criterios de Poser o de McDonald. Dentro de los 39 ensayos que componen la red de evidencia, tres evaluaron alemtuzumab (20–22).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	CAMMS223(20) Este ensayo aleatorizó a 334 pacientes en dos ramas: alemtuzumab 12 ó 24 mg por día por vía endovenosa; interferón beta-1a en dosis de 44 microgramos por vía subcutánea, 3 veces por semana. La duración fue de 36 meses.

³ Ver Matriz de Evidencia, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6cdc3d7aac8306a74f23d>

	<p>CARE-MS 1 (21) Este ensayo aleatorizó a 581 pacientes en dos ramas: alemtuzumab 12 mg por día por vía endovenosa; interferón beta-1a 44 microgramos por vía subcutánea, 3 veces por semana. La duración fue de 24 meses</p> <p>CARE-MS 2 (22) Este ensayo aleatorizó a 581 pacientes en tres ramas: alemtuzumab 12 mg por día por vía endovenosa; alemtuzumab 24 mg por día por vía endovenosa; interferón beta-1a 44 microgramos por vía subcutánea, 3 veces por semana. La duración fue de 24 meses.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Los 3 ensayos midieron dos desenlaces, el tiempo hasta la acumulación sostenida de discapacidad y la tasa de recaídas. Tanto estos ensayos, como los otros incluidos en la red, midieron múltiples desenlaces, sin embargo, aquellos que la revisión sistemática analizada presenta de manera agregada fueron recaída, discapacidad, aceptabilidad (discontinuación del tratamiento) y eventos adversos serios.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Los 3 ensayos que evaluaron alemtuzumab fueron financiados por Genzyme, una compañía de propiedad de Sanofi.</p> <p>La revisión sistemática de Tramacere et al (17) no recibió financiamiento de la industria, ni declaró ningún financiamiento que pudiese ser percibido como un conflicto de intereses con el tema de la revisión.</p>

Tabla 4. Tabla N°. Resumen de evidencia del efecto de alemtuzumab en comparación natalizumab en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa.

Alemtuzumab versus natalizumab para esclerosis múltiple				
Pacientes	EM remitente recurrente altamente activa			
Intervención	Alemtuzumab			
Comparación	Natalizumab			
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Tasa de recaída de brote o recaída A los 12 meses	-- 39 ensayos incluidos en una revisión sistemática (9)	Alemtuzumab versus natalizumab RR 0,83 (IC 95% 0,64 a 1,07)	⊕○○○ 1,2,3 Muy baja	Si bien el efecto estadístico favorece a alemtuzumab, debido a la muy baja certeza de la evidencia disponible, no está claro si alemtuzumab es superior a natalizumab en disminuir las recaídas.
Número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética	--	No reportado por la revisión sistemática	--	--
Progresión de la discapacidad A los 12 meses	-- 39 ensayos incluidos en una revisión sistemática (9)	Alemtuzumab versus natalizumab RR 0,31 (IC 95% 0,07 a 1,33)	⊕○○○ 1,2,3 Muy baja	Si bien el efecto estadístico favorece a alemtuzumab, debido a la muy baja certeza de la evidencia disponible, no está claro si alemtuzumab es superior a natalizumab en disminuir la discapacidad.
Efectos adversos severos A los 12 meses	-- 39 ensayos incluidos en una revisión sistemática (9)	Alemtuzumab versus natalizumab RR 0,47 (IC 95% 0,18 a 1,21)	⊕○○○ 1,2,3 Muy baja	Si bien el efecto estadístico favorece a alemtuzumab, debido a la muy baja certeza de la evidencia disponible, no está claro si alemtuzumab se asocia a menos efectos adversos severos.
RR: Riesgo relativo IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los efectos adversos severos más frecuentes fueron infecciones y eventos autoinmunes. ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas). Si bien muchos de los ensayos en la red no incluyeron al grupo con esclerosis múltiple recurrente remitente altamente activa (lo cual se define habitualmente por uno o más brotes, en un periodo de 12 meses), no se disminuyó adicionalmente por este factor, ya que los ensayos que más aportan sí se centraron predominantemente en este grupo. En el caso de los efectos adversos severos, también se debe considerar que se estimaron a través la tasa de discontinuación, ya que no estaban claramente reportados en los ensayos.				

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de que exista una diferencia clínicamente importante en cualquier dirección. Si bien el intervalo es muy ancho, se disminuyó la certeza sólo en 1 nivel porque el resto de las técnicas metanalíticas, incluyendo el ranking de intervenciones, favorece a alemtuzumab (primero en ranking de todos los desenlaces).

³ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los ensayos en la red tenían riesgo de sesgo no claro en relación al ocultamiento de la secuencia y para el ciego de los evaluadores. Además, ninguno de los 3 ensayos de alemtuzumab fue ciego.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que califican dentro de la categoría de recurrente remitente altamente activa (*highly active relapsing–remitting multiple sclerosis - HARRMS*). Lo cual se define habitualmente por un brote, o más de uno según otras definiciones, en un periodo de 12 meses, y que no tienen un grado avanzado de discapacidad. En teoría, esta evidencia se aplica independientemente de si los pacientes han recibido o no terapias previas, aunque la certeza de la evidencia existente es insuficiente para establecer si existen diferencias en relación a este factor.

Se debe extrapolar con cautela esta evidencia a pacientes clasificados en relación a criterios imagenológicos, ya que estos no fueron utilizados en los ensayos.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces tasa anualizada de recaída, progresión de la enfermedad y efectos adversos severos son considerados críticos para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con varias alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento. El número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética, si bien se encuentra validado como desenlace sustituto (13), se reserva para casos en los cuales no se cuenta con información de los desenlaces críticos.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que alemtuzumab es superior a placebo (7–10,17–19), y a interferón beta-1a (8,10,17–19), pero sólo la revisión analizada presenta datos comparativos entre alemtuzumab y natalizumab (17).

Pregunta 2.

En personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa se ¿debe usar alemtuzumab en comparación a usar interferón?

Población: personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa

Intervención: Alemtuzumab

Comparación: Interferón

Desenlaces (outcomes): Tasa anualizada de brote o recaída, lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, discapacidad, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética.

Se identificaron tres ensayos que comparan directamente la intervención contra el comparador adecuado (20–22)

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 7 revisiones sistemáticas (7,8,10,14,17–19) que incluyen 3 ensayos aleatorizados que comparan directamente la intervención contra el comparador adecuado, los ensayos CAMMS223 (20), CARE-MS 1 (21) y CARE-MS 2 (22) Matriz de Evidencia ⁴
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Criterios de inclusión CAMMS223 Adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente por criterios de McDonald, inicio de síntomas hace menos de 36 meses, al menos dos recaídas en los últimos 24 meses, puntaje menor a 3 en la escala EDSS (<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale - EDSS</i> , la cual va de 0 a 10, indicando los puntajes mayores un mayor grado de discapacidad) y al menos una lesión en la resonancia magnética. CARE-MS 1 Pacientes de 18 a 50 años con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente por criterios de McDonald, duración de la enfermedad mayor a 5 años, al menos dos recaídas en los últimos 24 meses, puntaje menor a 3 en la escala EDSS (<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale - EDSS</i> , la cual va de 0 a 10, indicando los puntajes mayores un mayor grado de discapacidad) y al menos una lesión en la resonancia magnética. CARE-MS 2 Pacientes de 18 a 55 años con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente por criterios de McDonald, duración de la enfermedad mayor a 10 años, al menos una recaída luego de tratamiento con interferón beta o

⁴ Ver Matriz de Evidencia, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión. <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6cdc3d7aac8306a74f23d>

	<p>glatiramer utilizado por 6 meses, puntaje menor a 5 en la escala EDSS (<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale - EDSS</i>, la cual va de 0 a 10, indicando los puntajes mayores un mayor grado de discapacidad) y al menos una lesión en la resonancia magnética.</p> <p>Características basales</p> <p>CAMMS223 Mediana de edad 31 años; 64% mujeres; mediana de EDSS basal 2,0; mediana de tiempo desde la primera recaída 1,3 años; recaídas en los 2 años previos: 0=1%, 1=9%, 2=51%, >3=39%.</p> <p>CARE-MS 1 Mediana de edad 33 años; 65% mujeres; mediana de EDSS basal 2,0; recaídas en el año previo: 0=2%, 1=37%, 2=48%, >3=14%.</p> <p>CARE-MS 2 Mediana de edad 35 años; 68% mujeres; mediana de EDSS basal 2,5; recaídas en el año previo: 0=2%, 1=50%, 2=36%, >3=12%.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>CAMMS223(19) Este ensayo aleatorizó a 334 pacientes en dos ramas: alemtuzumab 12 ó 24 mg por día por vía endovenosa; interferón beta-1a en dosis de 44 microgramos por vía subcutánea, 3 veces por semana. La duración fue de 36 meses.</p> <p>CARE-MS 1 (7) Este ensayo aleatorizó a 581 pacientes en dos ramas: alemtuzumab 12 mg por día por vía endovenosa; interferón beta-1a 44 microgramos por vía subcutánea, 3 veces por semana. La duración fue de 24 meses</p> <p>CARE-MS 2 (8) Este ensayo aleatorizó a 581 pacientes en tres ramas: alemtuzumab 12 mg por día por vía endovenosa; alemtuzumab 24 mg por día por vía endovenosa; interferón beta-1a 44 microgramos por vía subcutánea, 3 veces por semana. La duración fue de 24 meses</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Los 3 ensayos midieron dos desenlaces co-primarios, el tiempo hasta la acumulación sostenida de discapacidad y la tasa de recaídas.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Los 3 ensayos que evaluaron alemtuzumab fueron financiados por Genzyme, una compañía de propiedad de Sanofi.</p>

Tabla 5. Tabla N° Resumen de evidencia del efecto de alemtuzumab en comparación interferón(β -1a) en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa.

Alemtuzumab versus interferón para esclerosis múltiple						
Pacientes	EM remitente recurrente altamente activa					
Intervención	Alemtuzumab					
Comparación	Interferón (β -1a)					
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON interferón	CON alemtuzumab	Diferencia (IC 95%)		
Tasa anualizada de brote o recaída Calculada en un periodo de 36 meses	-- (3 ensayos/ 1524 pacientes) (20–22)	0,37 brotes por paciente/año	0,12 brotes por paciente/año	DM -0,25 (ME: - 0,18 a -0,32)	$\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ 1,2 Moderada	Alemtuzumab probablemente disminuye el riesgo de recaída en comparación con interferón.
Progresión de la discapacidad 36 meses	RR 0,65 (0,31 a 1,35) (3 ensayos/ 1524 pacientes) (20–22)	149 por 1000	97 por 1000	52 menos (ME: 103 menos a 52 más)	$\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ 1,2,3 Baja	Alemtuzumab podría disminuir el riesgo de progresión de la discapacidad en comparación con interferón, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos ** 36 meses	RR 1,03 (0,84 a 1,26) (3 ensayos/ 1684 pacientes) (20–22)	202 por 1000	208 por 1000	6 más (ME: 32 menos a 52 más)	$\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ 1,2 Baja	Podrían no existir diferencias en el riesgo de efectos adversos severos, o estas ser mínimas, entre alemtuzumab e interferón.
RR: Riesgo relativo DM: Diferencia de medias ME: Margen de error (IC: Intervalo de confianza del 95%). GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group * Los riesgos CON interferón están basados en los riesgos del grupo control en los estudios para los desenlaces dicotómicos, y en el riesgo basal del estudio con mayor peso (CAMMSS223) para los desenlaces continuos. El riesgo CON alemtuzumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error) para los desenlaces dicotómicos, y en el efecto absoluto para los desenlaces continuos. ** Ningún efecto adverso severo fue más frecuente en alguno de los grupos.						

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que los ensayos no son ciegos para participantes y tratantes.

² Si bien los ensayos no incluyeron al grupo con esclerosis múltiple recurrente remitente altamente activa (lo cual se define habitualmente por uno o más brotes, en un periodo de 12 meses), no se disminuyó adicionalmente por este factor, ya que es poco probable que este factor condiciones una respuesta diferente desde el punto de vista clínico.

³ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es amplio. E incluye una diferencia clínicamente importante en cualquier dirección

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que califican dentro de la categoría de recurrente remitente altamente activa (highly active relapsing–remitting multiple sclerosis - HARRMS), lo cual se define habitualmente por un brote, o más de uno según otras definiciones, en un periodo de 12 meses, y que no tienen un grado avanzado de discapacidad. En teoría, esta evidencia se aplica independientemente de si los pacientes han recibido o no terapias previas, aunque la certeza de la evidencia existente es insuficiente para establecer si existen diferencias en relación a este factor.

Si bien los ensayos analizados difieren en cuanto a la duración de la enfermedad previo al inicio del estudio, se consideró que esto no debiera llevar a efectos sustancialmente distintos, por lo que la evidencia presentada es aplicable a pacientes con diferentes tiempos de evolución de la enfermedad.

Se debe extrapolar con cautela esta evidencia a pacientes clasificados en relación a criterios imagenológicos, ya que estos no fueron utilizados en los ensayos.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces tasa anualizada de recaída, progresión de la discapacidad y efectos adversos severos son considerados críticos para la toma de decisiones en esta patología, por lo que su utilización es particularmente importante en una patología en que existen varias alternativas disponibles desde el punto de vista del tratamiento. El número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética, si bien se encuentra validado como desenlace sustituto (13), se reserva para casos en los cuales no se cuenta con información de los desenlaces críticos.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que alemtuzumab es superior a interferón beta-1a (14,17,18,20,22).

Cladribina

Pregunta 1.

En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa ¿se debe usar cladribina en comparación a usar mejor tratamiento disponible (por ejemplo, natalizumab)

Población: personas con EM remitente recurrente altamente activa

Intervención: Cladribina

Comparación: Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, natalizumab)

Desenlaces (outcomes): Tasa anualizada de brote o recaída, lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, discapacidad, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética.

Se identificó una revisión sistemática con Metaanálisis en red (8) para responder la pregunta

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 4 revisiones sistemáticas (8,10,23,24), sin embargo ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes. Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron la dos revisiones que utilizaron la técnica de meta-análisis en red (8,23), seleccionando la primera, por constituir una revisión con menor riesgo de sesgo y mayor claridad en el reporte de los resultados. Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia ⁵
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando tratamientos aprobados en Estados Unidos o Europa para pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente. Los dos ensayos que usaron cladribina incluyeron: CLARITY (25)- 1326 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente por criterios de McDonald,

⁵ Ver Matriz de Evidencia, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b5a4a486ec0d6582822bbd4>

	<p>lesiones compatibles en la resonancia por criterios de Fazekas, al menos una recaída en los últimos 12 meses y un puntaje no mayor a 5,5 en la escala EDSS (<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale - EDSS</i>, la cual va de 0 a 10, indicando los puntajes mayores un mayor grado de discapacidad).</p> <p>ONWARD (26)- 172 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente o secundariamente progresiva con recaídas, por criterios de McDonald, tratamiento con IFN-β por ≥ 48 semanas consecutivas y ≥ 1 recaída en ese periodo, estabilidad clínica, EDSS no mayor a 5,5 y parámetros hematológicos normales.</p> <p>Los dos ensayos que usaron natalizumab incluyeron: AFFIRM (27) - 942 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente, por criterios de McDonald, y ≥ 1 recaída en los últimos 12 meses, con EDSS no mayor a 5. Saida et al (28) - 94 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente, por criterios de McDonald, y ≥ 1 recaída en los últimos 12 meses, con EDSS no mayor a 5,5.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>De los 44 ensayos que se utilizaron para integrar la red: Dos ensayos usaron cladribina, uno evaluó dos dosis, por vía oral (3,5 mg ó 5,25 mg por kilogramos de peso corporal) (10) y el otro utilizó una dosis de 3,5 mg por kilogramos de peso corporal, también por vía oral (26). Los dos ensayos que usaron natalizumab lo hicieron en dosis de 300 mg endovenoso cada 2 semanas (27,28)</p> <p>Todos los ensayos compararon contra placebo</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Los ensayos midieron múltiples desenlaces, sin embargo, la revisión sistemática analizada presentó el resultado agregado (metanálisis) de los siguientes desenlaces Tasa anualizada de recaída, progresión confirmada de la enfermedad sostenida por 6 meses medida a los 24 meses, ausencia de actividad a los 24 meses, eventos adversos</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>La revisión fue financiada por Merck KGaA.</p>

Tabla 6. Resumen de evidencia del efecto de cladribina en comparación natalizumab en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa.

Cladribina versus natalizumab para esclerosis múltiple					
Pacientes	EM remitente recurrente altamente activa				
Intervención	Cladribina				
Comparación	Natalizumab				
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto absoluto estimado*		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON natalizumab	CON cladribina		
Tasa anualizada de brote o recaída	-- 44 ensayos incluidos en una revisión sistemática (8)	HR 1,22 (0,89 a 1,68)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Natalizumab podría lograr una mayor disminución de los brotes o recaídas que cladribina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética	--	No reportado por la revisión sistemática		--	--
Progresión de la enfermedad	-- 44 ensayos incluidos en una revisión sistemática (8)	HR 1,21 (0,52 a 2,77)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Natalizumab podría lograr una mayor disminución de la progresión de la enfermedad que cladribina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos	-- 44 ensayos incluidos en una revisión sistemática (8)	OR 2,70 (0,96 a 7,93)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Natalizumab podría asociarse a menos efectos adversos que cladribina, pero la certeza de la evidencia es baja.

HR: Hazard ratio
OR: Odds ratio
IC: Intervalo de confianza del 95%.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas). Si bien muchos de los ensayos en la red no incluyeron al grupo con esclerosis múltiple recurrente remitente altamente activa, no se disminuyó adicionalmente por este factor, ya que los ensayos que más aportan sí se centraron predominantemente en este grupo.
² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de que exista una diferencia clínicamente importante en cualquier dirección. Si bien el intervalo es muy ancho, se disminuyó la certeza sólo en 1 nivel porque el resto de las técnicas metanalíticas, incluyendo el ranking de intervenciones, favorece a natalizumab (primero en ranking de todos los desenlaces).

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que califican dentro de la categoría de recurrente remitente altamente activa (highly active relapsing–remitting multiple sclerosis - HARRMS). Lo cual se define habitualmente por uno, o más de uno según otras definiciones, en un periodo de 12 meses, y que no tienen un grado avanzado de discapacidad. En teoría, esta evidencia se aplica independientemente de si los pacientes han recibido o no terapias previas, aunque la certeza de la evidencia existente es insuficiente para establecer si existen diferencias en relación a este factor.

Se debe extrapolar con cautela esta evidencia a pacientes clasificados en relación a criterios imagenológicos, ya que estos no fueron utilizados en los ensayos.

Esta evidencia no debiera aplicarse, o hacerse con extrema precaución, a pacientes con grados avanzados de discapacidad (EDSS mayor a 5 ó 5,5), quienes han sido excluidos de los ensayos.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces tasa anualizada de recaída, progresión de la enfermedad y efectos adversos severos son considerados críticos para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con varias alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento. El número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética, si bien se encuentra validado como desenlace sustituto (13), se reserva para casos en los cuales no se cuenta con información de los desenlaces críticos.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que si bien cladribina es superior a placebo, la información sobre eficacia comparativa es muy limitada, y en general parece ser menos efectiva que natalizumab (8,23).

Pregunta 2.

En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa ¿se debe usar cladribina en comparación a usar interferón (β-1a)?

Población: Personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa

Intervención: Cladribina

Comparación: Interferón

Desenlaces (outcomes): Tasa anualizada de brote o recaída, lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, discapacidad, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética.

Se identificó una revisión sistemática con Meta-análisis (8) en red para responder la pregunta.

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 5 revisiones sistemáticas (7,8,10,23,24), sin embargo ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes. Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron la tres revisiones que utilizaron la técnica de metanálisis en red (7,8,23), seleccionando la primera, por constituir una revisión con menor riesgo de sesgo y mayor claridad en el reporte de los resultados. Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia ⁶
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando tratamientos aprobados en Estados Unidos o Europa para pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente. Los dos ensayos que usaron cladribina incluyeron: a. CLARITY (25): 1326 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente por criterios de McDonald, lesiones compatibles en la resonancia por criterios de Fazekas, al menos una recaída en los últimos 12 meses y un puntaje no mayor a 5,5 en la escala EDSS (<i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale - EDSS</i> , la cual va de 0 a 10, indicando los puntajes mayores un mayor grado de discapacidad). b. ONWARD (26): 172 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente o secundariamente progresiva con recaídas,

⁶ Ver Matriz de Evidencia, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b5a4a486ec0d6582822bbd4>

	<p>por criterios de McDonald, tratamiento con IFN-β por ≥ 48 semanas consecutivas y ≥ 1 recaída en ese periodo, estabilidad clínica, EDSS no mayor a 5,5 y parámetros hematológicos normales.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>De los 44 ensayos que se utilizaron para integrar la red:</p> <p>a. Dos ensayos usaron cladribina, uno evaluó dos dosis, por vía oral (3,5 mg ó 5,25 mg por kilogramos de peso corporal) (25) y el otro utilizó una dosis de 3,5 mg por kilogramos de peso corporal, también por vía oral (26). Ambos los ensayos compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Los ensayos midieron múltiples desenlaces, sin embargo, la revisión sistemática analizada presentó el resultado agregado (metanálisis) de los siguientes desenlaces</p> <p>Tasa anualizada de recaída, progresión confirmada de la enfermedad sostenida por 6 meses medida a los 24 meses, ausencia de actividad a los 24 meses, eventos adversos</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>La revisión fue financiada por Merck KGaA.</p> <p>Los ensayos ONWARD y CLARITY fueron financiados por EMD Serono</p>

Tabla 7. Tabla N° Resumen de evidencia del efecto de cladribina en comparación interferón (β-1a) en personas con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa.

Cladribina versus interferón para esclerosis múltiple					
Pacientes	Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa				
Intervención	Cladribina				
Comparación	Interferón (β-1a)				
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto absoluto estimado*		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON interferón	CON cladribina		
Tasa anualizada de brote o recaída	-- 44 ensayos incluidos en una revisión sistemática (8)	RR 0,58 (IC 95% 0,42 a 0,81)		⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Cladribina probablemente logra una mayor disminución de los brotes o recaídas que interferón.
Número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética	--	No reportado por la revisión sistemática		--	--
Progresión de la enfermedad	-- 44 ensayos incluidos en una revisión sistemática (8)	HR 0,76 (IC 95% 0,35 a 1,61)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Cladribina podría lograr una mayor disminución de la progresión de la enfermedad que interferón, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos	-- 44 ensayos incluidos en una revisión sistemática (8)	OR 0,67 (0,13 a 3,03)		⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No está claro si existen diferencias en el riesgo de efectos adversos severos entre cladribina e interferón porque la certeza de la evidencia es baja.
RR: Riesgo relativo HR: Hazard ratio OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group					
*Se presentan los estimadores del efecto tal como lo hace la revisión sistemática. Se seleccionó la comparación contra interferón β-1a por constituir la más habitual en los estudios <i>head-to-head</i> evaluando otras drogas versus interferón.					

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas). Si bien muchos de los ensayos en la red no incluyeron al grupo con esclerosis múltiple recurrente remitente altamente activa, no se disminuyó adicionalmente por este factor, ya que los ensayos que más aportan sí se centraron predominantemente en este grupo.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de que exista una diferencia clínicamente importante en cualquier dirección. Para el desenlace progresión de la enfermedad se disminuyó la certeza sólo en un nivel porque el resto de las técnicas metanalíticas, incluyendo el ranking de intervenciones, favorece a cladribina. Para los efectos adversos severos se disminuyó en dos niveles.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que califican dentro de la categoría de recurrente remitente altamente activa (highly active relapsing–remitting multiple sclerosis - HARRMS). Lo cual se define habitualmente por uno, o más de uno según otras definiciones, en un periodo de 12 meses, y que no tienen un grado avanzado de discapacidad. En teoría, esta evidencia se aplica independientemente de si los pacientes han recibido o no terapias previas, aunque la certeza de la evidencia existente es insuficiente para establecer si existen diferencias en relación a este factor.

Se debe extrapolar con cautela esta evidencia a pacientes clasificados en relación a criterios imagenológicos, ya que estos no fueron utilizados en los ensayos.

Esta evidencia no debiera aplicarse, o hacerse con extrema precaución, a pacientes con grados avanzados de discapacidad (EDSS mayor a 5 ó 5,5), quienes han sido excluidos de los ensayos.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces tasa anualizada de recaída, progresión de la enfermedad y efectos adversos severos son considerados críticos para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con varias alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento. El número de lesiones o de nuevas lesiones en resonancia magnética, si bien se encuentra validado como desenlace sustituto (13), se reserva para casos en los cuales no se cuenta con información de los desenlaces críticos.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas que evalúan la comparación de interés, en cuanto a que cladribina es superior a placebo, que la información sobre eficacia comparativa es muy limitada, y que en general parece ser más efectiva que interferón (7,23).

10.B. Seguridad de los Tratamientos

Seguridad

Con fecha 23 de febrero de 2017, el ISP notificó que alemtuzumab y ocrelizumab podrían generar reactivación del virus de la Hepatitis B.

El perfil de seguridad para alemtuzumab y ocrelizumab se muestran en las Tabla 9 y El ISP notificó 78 reacciones adversas de las cuales 6 fueron serias con alemtuzumab (erupción macular, cáncer de células germinales, erupción cutánea, sensación de cefalea, medicamento ineficaz, esclerosis múltiple en recaída). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Tabla 10, esta información es extraída de lo reportado en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Tabla 8. Tabla de reacciones adversas en el estudio clínico observadas en el $\geq 0,5\%$ de los pacientes tratados con Alemtuzumab 12 mg.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	Infecciones del tracto respiratorio inferior, herpes zóster, gastroenteritis, herpes oral, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído	Infección dental, herpes genital, onicomycosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia	Linfadenopatía	Púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia con disminución de hemoglobina y hematocrito
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas	
Trastornos endocrinos		Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, tiroiditis	

		autoinmune, hipotiroidismo, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Recaída de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*	Alteración sensitiva, hiperestesia
Trastornos oculares		Visión borrosa	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardiacos		Taquicardia*, bradicardia*, palpitaciones	
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, dolor orofaríngeo	Opresión en la garganta, hipo, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, disfagia
Trastornos hepatobiliares			Aspartato aminotransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*, erupción*, prurito*	Erupción generalizada*, eritema, equimosis, alopecia, hiperhidrosis, acné	Ampollas, sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia	
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia, menstruación irregular	Displasia cervical, amenorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga*	Malestar torácico*, escalofríos*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de infusión	
Exploraciones complementarias			Disminución de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

El ISP notificó 78 reacciones adversas de las cuales 6 fueron serias con alemtuzumab (erupción macular, cáncer de células germinales, erupción cutánea, sensación de cefalea, medicamento ineficaz, esclerosis múltiple en recaída). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Tabla 9. Reacciones adversas notificadas con el uso de ocrelizumab en 1.311 pacientes durante los periodos de tratamiento controlado de los ensayos clínicos.

MedDRA Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe	Sinusitis, bronquitis, herpes oral, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias, infección viral, herpes zóster, conjuntivitis, celulitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, catarro
Exploraciones complementarias	Disminución de inmunoglobulina M en sangre	Disminución de inmunoglobulina G en sangre
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacciones relacionadas con la perfusión ¹	

El ISP no ha reportado reacciones adversas con ocrelizumab en el periodo 2015-2017

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada en adelante:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Herpes oral, herpes zóster en dermatomas.

Muy raras: Tuberculosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Linfopenia.

Frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Linfopenia

En los ensayos clínicos, del 20% al 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en monoterapia presentaron linfopenia transitoria de grado 3 ó 4. La linfopenia de grado 4 se observó en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3 ó 4 se observó dos meses después de la primera dosis de cladribina de cada año (4,0% de los pacientes con linfopenia de grado 3 en el año 1 y 11,3% en el año 2, 0% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y 0,4% en el año 2). Se prevé que en la mayoría de los pacientes se produzca la recuperación a recuentos de linfocitos normales o a linfopenia de grado 1 en un plazo de nueve meses.

Para reducir el riesgo de linfopenia grave, se deben realizar recuentos de linfocitos antes, durante y después del tratamiento con cladribina y seguir criterios estrictos para el inicio y la continuación del mismo.

Neoplasias malignas

En los ensayos clínicos y en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3,5 mg/kg de cladribina oral, se observaron eventos correspondientes

a neoplasias malignas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3.414 años-pacientes [0,29 eventos por 100 años-pacientes]) que en los que recibieron placebo (3 eventos en 2.022 años-pacientes [0,15 eventos por 100 años-pacientes]).

El ISP en el periodo 2015-2017 reporta para cladribina 2 reacciones adversas serias (erupción petequial y tetraplejia), sin embargo, son para la cladribina intravenosa en otras indicaciones diferentes a esclerosis múltiple. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos Alemtuzumab, Cladribina y Ocrelizumab para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple (EM) de acuerdo a la indicación de cada tratamiento.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron 9 publicaciones, de las cuales se reportaron 6 de ellas. Se descartaron 3 por no contener estudios de costo-efectividad de los tratamientos mencionados anteriormente. Los estudios encontrados van desde el año 2015 hasta el año 2017, Alemtuzumab 3 estudios, Ocrelizumab 2 estudios, y por último Cladribina arrojó 1 estudio.

Los modelos utilizados en general fueron modelos de decisión simples no paramétricos que representan la historia natural de la enfermedad por medio de modelos de Markov. La progresión de la enfermedad en cuanto a la discapacidad está medida de acuerdo a la Escala de Expansión del Estados de Discapacidad (EDSS). Por lo general, los modelos utilizaron transición en ciclos anuales, en el que los pacientes pueden permanecer en el mismo estado de salud EDSS, experimentar rechazo leve/moderado o severo y o progresar a un estado peor o la muerte.

Los diferentes estudios consideraron diferentes tipos de costos, desde el costo propiamente tal del tratamiento, la administración hasta el cuidado que debe tener cada paciente. El costo de la enfermedad en la mayoría de ellos fue capturado a través de los costos anuales para cada nivel o estado de salud de EDSS y el costo incurrido por la recaída de la enfermedad.

Las utilidades fueron obtenidas de literatura generalmente y en algunos casos utilidades fueron derivadas de encuestas (EQ-5D), realizada en algunas ocasiones en el mismo país de estudio. La efectividad del tratamiento provino de la literatura.

Los costos y utilidades fueron extrapolados a un horizonte de tiempo que en general en los estudios encontrados varió entre 2 años hasta lo largo de la vida del paciente. La mayoría de los estudios utilizan un horizonte amplio debido a que no consideran como una restricción al insumo del tratamiento sobre el tiempo, aunque es necesario aclarar que los estudios que consideran un tiempo de horizonte de por vida, siempre están limitados por otras variables. En cambio, los estudios que declaran un tiempo acotado, consideran una restricción sobre el tratamiento.

Además, se cuenta con una evaluación económica realizada por la Pontificia Universidad Católica de Chile que evalúa la costo-efectividad de cladribina comparada con las alternativas actuales de tratamiento incluidas en la Ley Ricarte Soto además de las otras alternativas analizadas en este informe. Este estudio utilizó un modelo Markov realizado por el proveedor en base a la estructura

del modelo creado por ScHARR de la Universidad de Sheffield en el Reino Unido que luego fue validado y adaptado por el equipo UC a la realidad local. La historia natural de la enfermedad se describe por medio de 11 estados de salud definidos en base a la clasificación Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS). La efectividad comparativa entre las alternativas analizadas se obtuvo de un Network Meta-análisis financiado por la compañía farmacéutica y las utilidades de reportes de la agencia NICE que fueron validados para esta patología. La perspectiva utilizada es del sector público y además se asumió, en concordancia con el NICE, un efecto de “desvanecimiento” del efecto del 100% durante los primeros dos años de tratamiento, 75% los años 3 y 4, y 50% los años posteriores. El Anexo 1 muestra en detalle las metodologías y resultados del estudio.

Tabla 10. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas.

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Frasco <i>et al.</i> – (2017)	EEUU USD 2016	Pacientes con EMRR	Ocrelizumab vs interferón β -1a	Perspectiva del pagador	30 años	\$1,874,266 por persona	La forma de medir la efectividad del tratamiento es en base al Beneficio monetario incremental neto (INMB) que es la resta del valor monetario QALY y todos los costos considerados. Pacientes que comienzan el tratamiento sin discapacidad a una discapacidad leve el beneficio es \$466,976 a \$491,150. Para pacientes que comienzan el tratamiento cuando la discapacidad es moderada o severa el beneficio es \$309,024 a \$337,821	En un modelo de Markov se desarrolló un análisis unidireccional	Estudio Financiado por Genetech, Inc.	NA	Ocrelizumab provee ahorro de costos para todos los componentes (tratamiento, cuidado informal, costos directos e indirectos) relativos a interferón β -1a subcutáneo
Yang <i>et al.</i> – (2017)	EEUU USD 2016	Pacientes con EMRR	Ocrelizumab vs interferón β -1a	Perspectiva del pagador	20 años	Costo total Ocrelizumab \$614,519 interferón β -1a subcutáneo \$678,341	Cost per QALY gained. Incremental (Ocrelizumab vs interferón β -1a subcutáneo) Dominant	Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Estudio Financiado por Genetech, Inc.	US\$50,000	Los resultados sugieren que ocrelizumab es más costo-efectivo que interferón β -1a subcutáneo para el tratamiento de RMS
Montgomery <i>et al.</i> – (2017)	UK Libra 2015	Pacientes con EMRR	Fingolimod vs Aletumzumab	Perspectiva NHS y Personal Social Service	Lifetime	Costo anual de adquisición de droga Aletumzumab £35,225.00 Fingolimod sin descuento £21,135.00	Probabilidad de que fingolimod sea costo-efectivo bajo una tasa de re-tratamiento de 100% y sin descuento 36,1% dado un umbral de £30,000	Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Estudio Financiado por Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.	£30.000	Fingolimod es costo-efectivo comparado a aletumzumab, asumiendo aplicaciones de solo un nivel modesto de descuento de esquemas de acceso al paciente confidenciales
Dashputre <i>et al.</i> – (2017)	EEUU USD 2015	Pacientes con EMRR	Modelo 1: Peginterferon β -1a vs Intramuscular interferón beta β -1a, subcutaneous	Perspectiva Pagador de Salud	Modelo 1: 1 año Modelo 2: 2 años	Costo tratamiento 1 año de Peginterferon β -1a \$65,442 Costo tratamiento 2	Modelo 1: PEG vs IM IFN β -1a (PEG dominated), SC IFN β -1b (\$1,978,000), GA (PEG dominated), FIN, NAT y DMF, cuestan más y son más efectivas que PEG.	Análisis de sensibilidad univariante	Aunque no tiene un fondo en particular para realizar el estudio, uno de sus autores recibió financiamiento	US\$50,000	Modelo 1: En pacientes con RRMS, PEG es una alternativa viable cuando es comparado con DMTs. Claro está que decidir si escoger PEG sobre otro DMTs

			<p>interferon β-1b, glatiramer acetate 20 mg per ml, fingolimod, natalizumab y dimetil fumarato.</p> <p>Modelo 2: Alemtuzumab vs subcutaneous interferón β-1a 44 μg.</p>			años de alemtuzumab \$158,000	Modelo 2: ALT vs IFN β -1a 44 μ g (\$25,276)		para la investigación de parte de Novartis Pharmaceuticals y College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists y sirve de consultor para Lynx Group.		<p>dependerá de múltiples factores.</p> <p>Modelo 2: También, alemtuzumab tuvo un ICER de costo por evitar la recaída relativo a IFN β-1a 44 μg</p>
Sawad <i>et al.</i> – (2017)	EEUU USD 2014	Pacientes con EMRR	<p>Compara 4 estrategias como tratamiento para MS.</p> <p>Estrategia 1 (Sólo administración de los síntomas (MS))</p> <p>Estrategia 2 (MS y interferón β-1a)</p> <p>Estrategia 3 (SM y natalizumab)</p> <p>Estrategia 4 (SM y alemtuzumab)</p>	Perspectiva del pagador	20 años	<p>Costo por paciente</p> <p>Estrategia 1 (US\$ 161,136.60)</p> <p>Estrategia 2 (US\$ 551,650.66)</p> <p>Estrategia 3 (US\$ 703,463.60)</p> <p>Estrategia 4 (US\$ 670,985.24)</p>	<p>Estrategia 1 (-)</p> <p>Estrategia 2 (2,297,141.53)</p> <p>Estrategia 3 (5,060,431.33)</p> <p>Estrategia 4 (-1,623,918.00)</p>	Modelo Markov Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	No existe financiamiento	US\$100,000	La estrategia 1 fue la estrategia costo-efectiva para el tratamiento de recaída-remite. Para esclerosis múltiple cuando se comparó con otras estrategias.
Hettle R, (2018)	Inglaterra Libra, NR	Ptes con EMRR con alta actividad	Cladribina vs alemtuzumab y natalizumab	Perspectiva servicio nacional de salud	De por vida	<p>Cladribine: £26,175 (año 1) £26,175 (año 2)</p> <p>Alemtuzumab: £35,225 (año 1) £21,135 (año 2)</p> <p>Natalizumab £14,690 (todos los años)</p>	Cladribina es dominante sobre los otros ttos.	Análisis probabilístico que muestra a cladribina como dominante frente a alemtuzumab y natalizumab en los análisis de escenarios probados.	Merk	£30.000/QA LY	Cladribina es una alternativa costo-efectiva a alemtuzumab y natalizumab en el desde la perspectiva del NHS en Inglaterra.

EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; MS: Esclerosis Múltiple; NR: No reportado

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Canadá, CADTH: El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda Alemtuzumab, para pacientes con Esclerosis múltiple remitente recurrente. Por último, Ocrelizumab está recomendado siempre y cuando el precio se reduzca al menos al 50%. Esta decisión se basó en un precio unitario de \$ 8,150 por vial de 300 mg, lo que equivale a un costo anual promedio de \$ 32,600. Según el re análisis del caso base realizado por CADTH Common Drug Review (CDR), el ocrelizumab no fue un tratamiento costo-efectivo para pacientes adultos con EMRR. Con una reducción de precio de al menos el 50% del precio presentado, la probabilidad de que ocrelizumab sea rentable con un umbral de disposición a pagar de \$ 50,000 por AVAC es del 81%.

Australia, PBAC:

- Recomienda Alemtuzumab para el tratamiento de la Esclerosis múltiple remitente recurrente, sobre la base de que la efectividad no es inferior y a un perfil de seguridad diferente a fingolimod y natalizumab.
- Cladribina fue evaluada y rechazada en el 2011 debido a un comparador no apropiado, un beneficio clínico incierto y una costo-efectividad incierta e inaceptable en comparación con el comparador apropiado. En el 2017 fue revisado nuevamente y la decisión fue de rechazar su inclusión basados la incertidumbre de la no inferioridad de eficacia de cladribina versus fingolimod. El PBAC consideró que no había evidencia clínica suficiente para apoyar el horizonte temporal de cuatro años para estimar las dosis equi-efectivas de cladribina y fingolimod. Además, consideró que no era realista suponer que los pacientes que recibían cladribina y experimentaron una recaída de la enfermedad no recibirían otro medicamento para la EMRR durante el período de cuatro años asumido. Por lo tanto, el PBAC no aceptó dos años de tratamiento con cladribina versus cuatro años de tratamiento con fingolimod como base para el análisis de minimización de costos propuestos. El PBAC observó que había incertidumbres significativas en el análisis financiero, incluidas las tasas de persistencia asumidas.
- Ocrelizumab para EMRR se recomendó para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente sobre una base de minimización de costos contra fingolimod. El PBAC aceptó el estudio de minimización de costos sobre la base de que los costos anuales de tratamiento de ocrelizumab y fingolimod deberían ser los mismos, a dosis equi-efectivas de 600 mg de ocrelizumab una vez cada 24 semanas y 500 microgramos diarios de fingolimod y teniendo en cuenta el costo de las infusiones para ocrelizumab. Ocrelizumab para EMPP no fue recomendado en base a beneficios clínicos modestos y un índice de costo-efectividad incremental alto e incierto (mayor a 200.000 AUD/QALY).

Inglaterra, NICE:

- Recomienda Alemtuzumab para pacientes con Esclerosis múltiple remitente recurrente. Ocrelizumab está en carpeta de revisión con resultados esperados para el 25 de julio de 2018 para EMRR y el 31 de octubre para EMPP.
- Cladribina se recomiendan como una opción para tratar la esclerosis múltiple altamente activa en adultos, solo en casos de esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida, es decir, al menos 2 recaídas en el año anterior y al menos 1 lesión potenciadora de gadolinio T1 en la RM basal o remitente recidivante que ha respondido inadecuadamente al tratamiento con terapia modificadora de la enfermedad, definida como 1 recaída en el año anterior y evidencia de actividad de la enfermedad por resonancia magnética. Para tomar esta decisión, el comité también consideró un escenario en el cual se supone que cladribine y sus comparadores son igualmente efectivos. En este caso, la cladribina es menos costosa que otros tratamientos y necesita una dosificación y monitoreo menos frecuentes. Por lo que fue considerada como costo-efectiva en comparación con todos los demás tratamientos y, por lo tanto, puede recomendarse para la esclerosis múltiple remitente recidivante grave y sub óptima que evoluciona rápidamente (es decir, enfermedad que ha respondido de forma inadecuada a la terapia modificadora de la enfermedad).
- Ocrelizumab: Para el tratamiento de la EMPP el comité rechazó el financiamiento de ocrelizumab. El informe de esta decisión estará disponible a partir del 31 de octubre del 2018, por lo que no se dispone aún de más información al respecto. Para la EMRR se recomienda el tratamiento con ocrelizumab basado en la disminución del número recaídas comparado contra interferón, además de ser catalogada como de igual eficacia que alemtuzumab y natalizumab. A pesar de que su relación de costo-efectividad se encuentra en el rango de lo que el NICE normalmente aprueba, por ser una alternativa más cara que alemtuzumab solo está aprobada para tratar a los pacientes con EMRR si alemtuzumab está contraindicado.

Perú, EsSalud:

- No se recomienda el uso de Alemtuzumab para pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad altamente activa que hayan recibido tratamiento previo con interferón beta (en falla) y natalizumab. Lo anterior se decide en base al alto costo del medicamento (el costo por los dos ciclos de tratamiento por paciente en 12 meses es de aproximadamente 300 mil soles), lo que se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para su sistema de salud, dada especialmente la incertidumbre en su eficacia y el alto riesgo de eventos adversos serios, con lo que no es posible determinar claramente su balance neto de riesgo-beneficio (seguridad versus eficacia).

Brazil, Centro colaborador del SUS de evaluación de tecnologías sanitarias y CONITEC:

- Son necesarios estudios que evalúen la seguridad y la eficacia de ocrelizumab a largo plazo. Este medicamento no tenía registros en ANVISA ni EMA en el 2017. Los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y recurrente presentaron mayor eficacia con ocrelizumab en comparación con el placebo o con interferón beta-1a, respectivamente.
- Los miembros de la CONITEC presentes en la 59ª reunión del plenario del día 30/08/2017 deliberaron por unanimidad recomendar la no incorporación de alemtuzumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente tras fracaso con beta interferón o acetato de glatirame. La recomendación será enviada para la decisión del Secretario de la SCTIE. Lo anterior en base a que todavía hay incertidumbres sustanciales en relación al mantenimiento de la eficacia a largo plazo, al perfil de eventos adversos, la experiencia limitada de los profesionales de la salud con el medicamento y fragilidades de los estudios económicos presentados. De esta forma, el conjunto de evidencias presentado no demostró que el alemtuzumab sería costo-efectivo para incorporación en el sistema de salud de Brasil.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los tres países referidos en la sección anterior de recomendaciones de agencias internacionales.

En Australia, para el tratamiento de la EMRR con ocrelizumab la compañía propuso un acuerdo de riesgo compartido con límites anuales de gasto, sin embargo, los términos de este contrato no son públicos. En Inglaterra, el NICE consideró para su recomendación para pacientes con EMRR un descuento simple ofrecido por el laboratorio.

Para alemtuzumab el PBAC de Australia recomienda la implementación según un acuerdo de riesgo compartido que incluya el reembolso de tratamientos para pacientes que necesiten más de 2 dosis (el estándar de alemtuzumab de acuerdo a su indicación) u otras alternativas de tratamiento para estos mismos pacientes.

En el contexto chileno para la LRS, el proveedor ofreció un acuerdo de riesgo compartido para disminuir la incertidumbre en los años 4 y 5 del tratamiento. Este acuerdo además cuenta con un programa de seguimiento de pacientes con exámenes de laboratorio durante 48 meses después de la última infusión, de acuerdo al plan de minimización de riesgos de alemtuzumab aprobado por el ISP.

En el caso de cladribina, el proveedor ofreció un acuerdo de riesgo compartido para disminuir la incertidumbre en los años el 3 y 4to de tratamiento. Además, se ofrece un modelo de capitación

donde el proveedor se hará cargo de las dosis extras cuando estas superen los 12 comprimidos por paciente por ciclo de tratamiento.

Debido a la incertidumbre que existe en la actualidad sobre el tratamiento a lo largo de la vida del paciente, se recomienda la exploración de diferentes acuerdos de riesgo compartido a través de descuentos de precio, bonificaciones por sobre los costos anuales por paciente establecidos de acuerdo a las indicaciones aprobadas y otros similares.

Costo por paciente

Para el cálculo del costo por paciente de las alternativas de tratamiento de la EMRR y EMPP se estima que todos los pacientes van a requerir tratamiento durante el primer año, año basal que se usa con el fin de proveer una base para la comparación. La posología para alemtuzumab durante el primer año de tratamiento fue de 12 mg/día por 5 días; en el caso de cladribina 1,75 mg/kg por año y para ocrelizumab fue de 600mg cada 6 meses.

No fue posible encontrar el precio de ninguna de las alternativas analizadas en la base IMS de precios en farmacia, por lo tanto, se decidió utilizar el precio sin descuento explicitado por los proveedores en caso de contar con ellos en las ofertas recibidas. Tomando en cuenta lo anterior, el precio por paciente para alemtuzumab durante el primer año de tratamiento es de \$33.052.250, para cladribina es de \$26.680.746 y para ocrelizumab es \$10.214.960.

Precio Máximo Industrial

No se encontró ninguna licitación de CENABAST o compras públicas para los medicamentos analizados. En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. Solo fue posible encontrar precios de venta para Alemtuzumab. En este caso se utilizó el promedio de los precios de Argentina, Brasil y Colombia. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dólar). La Tabla 12 muestra los resultados del

Tabla 11. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Alemtuzumab	NR	\$ 8.059.863	\$5.500.000	\$5.500.000
Cladribina	NR	NR	\$1.698.060	\$1.698.060
Ocrelizumab	NR	NR	\$3.434.538	\$3.434.538

Impacto Presupuestario

De acuerdo a los nuevos beneficiarios que entraron durante el año pasado y la demanda estimada GES en el EVC, se estimó que los pacientes prevalentes que aún no son beneficiarios de la Ley Ricarte Soto podrían ser pesquisados 107 pacientes anuales durante los 3 primeros años serían elegibles para recibir tratamiento de 2ª línea para EMRR con los nuevos tratamientos en evaluación. Posteriormente se estima que cada año, se atenderían por EMRR 47 pacientes aproximadamente, de acuerdo a una incidencia en la población chilena de 0.9/100.000 (29). Para estimar la duración de tratamiento con estos medicamentos se tomó en cuenta el efecto de “desvanecimiento” que tendrían en los pacientes a lo largo del tiempo. Se decidió utilizar lo propuesto por la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias NICE de Inglaterra que propone un 100% de efecto durante los primeros dos años de tratamiento, 75% los años 3 y 4, y un 50% durante el 5to año.

Para la EMPP, se estimó una prevalencia de 350 (10% a un 15 % de pacientes con Esclerosis Múltiple (30) y de estos, serían candidatos a recibir tratamiento con Ocrelizumab, 180 pacientes aproximadamente que pasarán a ser beneficiarios en el transcurso de 3 años. Luego, se estima una población incidente de 24 pacientes anuales tomando en cuenta la misma proporción de pacientes mencionada anteriormente entre las formas primaria progresiva y remitente recurrente.

El precio de Alemtuzumab proviene de cotizaciones de laboratorio y es de \$5.500.000 (12mg).

El precio de Ocrelizumab proviene de cotizaciones de laboratorio y es de \$3.434.538 (300mg).

El precio de Cladribina proviene de cotizaciones de laboratorio y es de \$1.698.060 (10mg).

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. La Tabla 13 muestra las estimaciones para la proyección del impacto presupuestario de los tratamientos en evaluación. En el caso de los tratamientos para la esclerosis múltiple remitente recurrente que ya tiene tratamientos financiados en la Ley Ricarte Soto, se muestra el además el costo de tratamiento de los mismos pacientes incidentes utilizados con los tratamientos analizados en este informe de acuerdo a su distribución actual. Además, se toma en cuenta los acuerdos de riesgo compartidos ofrecidos por ambos laboratorios.

Tabla 12. Proyección del impacto presupuestario para los tratamientos en evaluación.

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Fingolimod 0,5 mg cápsula	\$ 1.046	\$ 2.131	\$ 3.259	\$ 3.787	\$ 4.340
Natalizumab 300 mg/15 ml	\$ 534	\$ 1.089	\$ 1.664	\$ 1.934	\$ 2.216
Total tto actual	\$ 1.580	\$ 3.220	\$ 4.923	\$ 5.720	\$ 6.556
Alemtuzumab vial 10mg	\$ 3.537	\$ 5.765	\$ 6.405	\$ 4.878	\$ 4.816
Cladribina comp 10mg	\$ 3.058	\$ 6.115	\$ 6.880	\$ 5.927	\$ 5.753
Alemtuzumab vial 10mg ARC	\$ 3.537	\$ 5.765	\$ 6.405	\$ 4.435	\$ 3.843
Cladribina comp 10mg ARC	\$ 3.058	\$ 6.115	\$ 6.552	\$ 4.944	\$ 5.753
Ocrelizumab 300mg para EMRR	\$ 1.767	\$ 3.534	\$ 3.976	\$ 3.425	\$ 3.324
Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva					
Ocrelizumab 300mg para EMPP	\$ 961	\$ 1.591	\$ 1.918	\$ 1.358	\$ 986

En millones de pesos chilenos

ARC: Acuerdo de riesgo compartido

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Esclerosis múltiple, remitente, recurrente. Esclerosis múltiple primaria progresiva.

Garantía: Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina,

Especialidades requeridas: Neurología, Fisiatría.

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería, Terapeuta, Kinesiólogo

Exámenes Asociados: RNM

Se observa en la tabla los prestadores aprobados para las 3 etapas de Esclerosis Múltiple.

Red de atención Potencial:

Region	Establecimiento	etapa confirmación	etapa tratamiento	etapa seguimiento
De Arica y Parinacota	Hospital Dr. Juan Noé Crevani		aprobado	aprobado
De Antofagasta	Clínica BUPA Antofagasta	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)			aprobado
De Atacama	Hospital San José del Carmen (Copiapó)		aprobado	aprobado
De Coquimbo	Hospital San Juan de Dios (La Serena)		aprobado	aprobado
	Hospital San Pablo (Coquimbo)	aprobado	aprobado	aprobado
De Valparaíso	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Clínico Viña del Mar	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Naval Almirante Nef	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital San Camilo	aprobado	aprobado	aprobado
Del Gral. B. O'Higgins	FUSAT	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Regional de Rancagua	aprobado	aprobado	aprobado
Del Maule	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Carlos Ibañez del Campo		aprobado	aprobado
Del BíoBío	Clinica Universitaria Concepción		aprobado	aprobado
	Complejo Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)		aprobado	aprobado
	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)		aprobado	aprobado
	Hospital Regional Dr. G. Grant Benavente	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Las Higueras (Talcahuano)		aprobado	aprobado
De La Araucanía	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Dr. Mauricio Heyermann (Angol)		aprobado	
De Los Ríos	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	aprobado	aprobado	aprobado
De Los Lagos	Hospital Base San José de Osorno		aprobado	aprobado
	Hospital de Puerto Montt		aprobado	aprobado
De Magallanes	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria	aprobado	aprobado	aprobado
Metropolitana	Clínica Dávila	aprobado	aprobado	aprobado
	Clínica Las Condes	aprobado	aprobado	aprobado
	Clínica Santa María	aprobado	aprobado	aprobado
	Clínica Tabancura	aprobado	aprobado	aprobado
	Clínica UC San Carlos de Apoquindo	aprobado	aprobado	aprobado
	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río	aprobado	aprobado	aprobado
	Complejo Hospitalario San José	aprobado	aprobado	aprobado
	H.Clinico Univ. Católica	aprobado	aprobado	aprobado
	H.Clinico Univ. Chile	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Barros Luco Trudeau	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Clínico San Borja-Arriarán	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital de Carabineros	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna		aprobado	aprobado
	Hospital Del Salvador	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Dipreca	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Dr. Exequiel González Cortés	aprobado	aprobado	aprobado
	Hospital Militar de Santiago	aprobado		aprobado
	Hospital San Juan de Dios	aprobado	aprobado	aprobado

Conclusión: Recomendación media Alta con observación. Existe RED GES y Red Conformada y funcionando de la LRS primer decreto para esta patología, pueden existir ciertas limitaciones principalmente debido a la brecha en los recursos necesarios para la administración de medicamentos intravenosos.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones Jurídicas

Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de ocrelizumab, cladribina y alemtuzumab, la mayoría de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas analizadas fueron financiados Genzyme (Sanofi), Bayer Schering Pharma, Biogen Idec., Sanofi-Aventis y Hoffman-La Roche.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica ocrelizumab y alemtuzumab, 2 estudios fueron financiados por Genetech, Inc, 2 estudios fueron financiados por Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 1 por Merck y 1 estudio reportó no tener financiamiento. En el caso del estudio local sobre Cladribina, el estudio fue financiado por el laboratorio Merck y encargado a la Universidad Católica bajo estrictas cláusulas de independencia. Los investigadores declaran haber realizado este estudio en el marco de sus condiciones salariales con la universidad y en ningún caso haber recibido incentivos adicionales específicos por este estudio.

Repercusiones Sociales

Dado que los pacientes con EM tratados con los medicamentos evaluados probablemente reducirían el número de brotes de la enfermedad y, por ende, desacelerar su progresión, los pacientes podrían tener una mejoría en su capacidad funcional y calidad de vida. Debido a que la enfermedad se presenta mayoritariamente en edad adulta, su inserción laboral y empleabilidad se ven afectadas.

Por otra parte, debido a que los tratamientos podrían aumentar el tiempo en que algunos pacientes conserven grados de mayor autonomía en su vida diaria, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse o retrasarse, lo que tendría un impacto en su entorno social.

Repercusiones Jurídicas

Alemtuzumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para alemtuzumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Ocrelizumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para ocrelizumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Cladribina

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para cladribina.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III, de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

16. REFERENCIAS

1. MINISTERIO DE SALUD de Chile. Guía Clínica. Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. 2014;2–79.
2. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T*. 2012 Mar;37(3):175–84.
3. Torkildsen Ø, Myhr K-M, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23 Suppl 1(Suppl 1):18–27.
4. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. In: Chu L, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD009882.
5. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct;365(14):1293–303.
6. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska 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*. 2014 May;12(3):256–68.
7. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Nov;380(9856):1829–39.
8. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–20.
9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–34.
10. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779–87.
11. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.
12. Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017;1–10.
13. Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ*. 2017;20(9):962–73.

14. Soini E, Joutseno J, Sumelahti M-L. Cost-utility of First-line Disease-modifying Treatments for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 2017;39(3):537–57.
15. Sawad A Bin, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Turkistani F. Cost–effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2017;6(2):97–108.
16. Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS, Bergvall N, Adlard N. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ.* 2015;18(11):874–85.
17. Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150703.
18. Su W, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ.* 2016;19(7):718–27.
19. Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2016;19(4):432–42.
20. Olsen J, Wiren A. Cost-Effectiveness of Dimethyl Fumarate Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis From A Danish Perspective. *Value Heal.* 2015;18(7):A758.
21. Gasche D, Restovic G, Casado V, Ramírez-Boix P, Lopez JM. Cost-Effectiveness Analysis of Delayed-Release Dimethyl Fumarate for The Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis In Spain. *Value Heal.* 2015;18(7):A755.
22. Furneri G, Santoni L, Marchesi C, Iannazzo S, Cortesi P, Piacentini P, et al. Cost-effectiveness analysis of delayed-release dimethyl-fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. *Value Heal.* 2015;18:A697.
23. Kusel J, Maruszczak M, Adlard N. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate (DMF) in highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) in England: comparison of a Markov and discrete event simulation model. *Value Heal.* 2015;18(7):A759.
24. Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi MJ. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *J Med Econ.* 2012;15(2):340–51.
25. Frasco MA, Shih T, Incerti D, Diaz Espinosa O, Vania DK, Thomas N. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β -1a. *J Med Econ.* 2017;1–9.

17. ANEXO 1

ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD: MÉTODOS

Se realizó un análisis de costo efectividad desde la perspectiva del pagador del Sistema de Salud Público de Chile.

Población

La población correspondió a pacientes con Esclerosis Múltiple del tipo Remitente Recurrente que cumple criterios para ser considerada enfermedad de alta actividad. Esto incluye población RES y SOT.

Comparadores

La intervención correspondió a Cladribine en dosis de 3,5 mg por Kg de peso corporal, asumiendo un esquema de administración similar al evaluado en el estudio CLARITY.

Los comparadores elegidos corresponden a aquellas terapias que podrían ser potencialmente efectivas en pacientes con enfermedad altamente activa. Estos se restringen a los fármacos Natalizumab, Alemtuzumab y Ocrelizumab.

Diseño del estudio

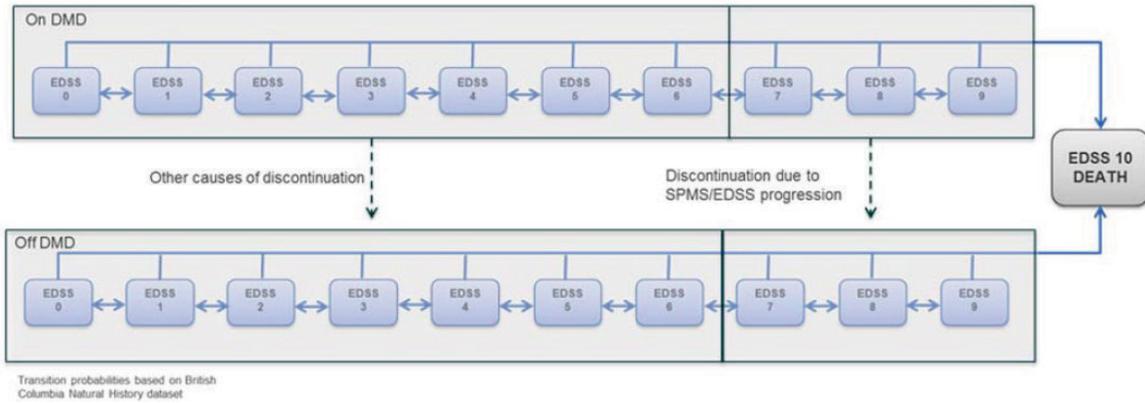
El estudio se basó en un modelamiento matemático de estados de transición tipo Markov. El modelo ha sido desarrollado por la empresa Merck Serono, en base a la estructura del modelo creado por SCHARR de la Universidad de Sheffield en el Reino Unido. Este ha sido proporcionado por la compañía a la Unidad ETESA UC para su validación y adaptación local.

El modelo se construyó a partir estados definidos en base a la clasificación Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS). Esta escala mide el estado funcional de los pacientes con Esclerosis Múltiple a través de una escala categórica entre 0 y 9, siendo el nivel 10 equivalente a la muerte. Por lo tanto, el modelo se configura mediante 10 estados mutuamente excluyentes y la muerte (11 estados totales) (Figura 1).

El modelo además otorga una variante de 21 estados, el cual incluye los ya mencionados 10 estados de EDSS, ahora específicos para modelar EMRR, y adicionalmente incluye otros 10 estados que representan las mismas 10 categorías de EDSS pero ahora para la condición de EMSP. El objetivo de esta opción estructural es otorgar mayor precisión a las estimaciones; sin embargo, la información disponible para poblar las transiciones entre EMRR y EMSP se reducen a las del registro Londres/Ontario, la cual ha recibido bastantes críticas respecto de la confiabilidad y

robustez de sus datos. Adicionalmente, la evaluación realizada por el ERG de NICE ha aceptado el modelo de 11 estados explicitando que el efecto en los resultados no varía significativamente. Para efectos del presente reporte sólo se utilizará el modelo de 11 estados.

Figura 1. Estructura del modelo proporcionado por Merck.



*EDSS: Expanded Disability Status Scale de Kurtzke; DMD: Disease Modifying drug **Fuente: Reporte técnico proporcionado por Merck

Modelamiento de Progresión Natural de la Enfermedad

La cohorte de pacientes se distribuyó entre los estados, tomando como referencia la distribución del estudio CLARITY (Tabla 1). Este supuesto se mantuvo debido a que fue validado con expertos locales y no fue criticada por instancias como el ERG de NICE. Se modeló con ciclos anuales, periodo en que los pacientes estuvieron en riesgo de transitar a un estado mayor de EDSS (empeorar su discapacidad), transitar a un estado menor de EDSS (mejorar su discapacidad), permanecer en el mismo estado, o morir. Adicionalmente, el modelo permite que los pacientes simulados estén en riesgo de discontinuar el tratamiento o de experimentar uno o más recurrencias agudas en cualquier ciclo. Estas recurrencias son modeladas para cada estado EDSS y calculados en base a la tasa anualizada de recurrencias, la cual es multiplicada por el número de pacientes vivos en cada estado.

Tabla 1. Distribución de la población de pacientes con enfermedad de alta actividad de acuerdo al estudio CLARITY según estado EDSS

Estado EDSS	Proporción del estudio CLARITY
EDSS 0	2,9%
EDSS 1	3,0%
EDSS 2	31,4%

EDSS 3	24,3%
EDSS 4	23,7%
EDSS 5	9,8%
EDSS 6	5,1%

**Fuente: Estudio Clarity*

Las probabilidades de cambiar de estado EDSS se mantienen constantes a lo largo del tiempo horizonte. Las probabilidades de transición se han obtenido del registro British Columbia MS. el cual es una fuente habitual utilizada en este tipo de modelos. Cabe destacar que estas probabilidades se han ajustado para dar cuenta del mayor riesgo en el grupo objetivo de este estudio, es decir, pacientes con alta actividad de la enfermedad. El ajuste se aplicó a las etapas EDSS 0 a 5, por lo tanto, pacientes con EDSS mayor o igual 6 se asume la misma probabilidad de progresar a un EDSS mayor que la del grupo completo de pacientes. El factor de ajuste correspondió a un Hazard Ratio, el cual se calculó como el cociente de hazards para la progresión de EDSS a la semana 96 en la rama placebo del CLARITY, comparando el subgrupo HDA con su complemento. El Hazard Ratio utilizado fue 1,382.

Esta aproximación metodológica ha sido criticada por el ERG de NICE, en cuanto asume que los hazards son proporcionales. Si bien no se propone, ni identifica otra forma de hacer la estimación, se explicita que, si la proporcionalidad no se cumple, los actuales estimadores podrían estar sobre o sub estimando la tasa de progresión. Debido a que no se dispone de otra alternativa se decide mantener este supuesto.

Cursos de Tratamientos

Tal como se explicó anteriormente, el estudio CLARITY Extention demostró que el efecto de Cladribine se mantuvo para la inmensa mayoría de los pacientes durante 2 años adicionales (año 3 y 4). Sin embargo, aun cuando se reportan pacientes libres de recurrencia luego de 6,5 años, aún es incierto cuándo los pacientes debieran volver a consumir el medicamento. Para efectos de modelar el largo plazo con supuestos conservadores se asumió repetir un curso de Cladribine al año 5 y 6, asumiendo posteriormente un efecto similar al de los años 3 y 4.

Efecto Waning

El efecto waning corresponde a la pérdida de efecto de tratamiento en el tiempo. El modelamiento de tecnologías en esclerosis múltiple habitualmente ha incluido el supuesto que existe este efecto waning. En el caso de evaluaciones realizadas por NICE en el pasado para esta enfermedad, se han mantenido el supuesto de un 100% de efecto durante los primeros dos años de tratamiento, un 75% los años 3 y 4, y un 50% los años posteriores. En el caso de Cladribine, este

supuesto podría ser re-evaluado, pues la evidencia proveniente del estudio CLARITY Extention sugiere que el efecto se mantiene en los años 3 y 4, lo cual fue el supuesto original que la compañía implementó en su modelo de decisión en su envío a NICE. Sin embargo, el ERG de NICE cuestionó este supuesto sobre la base que el efecto en los años 3 y 4 no se sustenta de la misma manera en el subgrupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad. Adicionalmente, el estudio CLARITY Extention muestra que un 75% de los pacientes aproximadamente se mantienen sin recaídas, independiente si están con la droga o con placebo. Por lo tanto, se decidió mantener el mismo efecto waning para Cladribine que sus comparadores, lo cual corre el riesgo de subestimar el efecto de la droga y de sus beneficios.

En consideración a la discusión técnica del ERG de NICE y a consideraciones planteadas por el equipo técnico del Departamento de Evaluación de Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud de Chile, se decidió mantener el supuesto conservador de un efecto waning similar a de los comparadores, para el caso base. Debido a que este supuesto es muy conservador, pues se superpone al supuesto de retratamiento al año 5 y 6, se presenta un análisis de sensibilidad asumiendo 100% de efecto al año 3 y 4.

Efectividad Comparativa

NMA

Las efectividades entre los comparadores considerados en el presente estudio provienen de un Network Meta-análisis (NMA) encargado por la compañía Merck a la firma consultora Parexel. En base a la literatura disponible, el estudio pudo estimar efectividad comparativa entre Cladribine, Alemtuzumab y Natalizumab; sin embargo, no se contó con datos publicados para introducir a Ocrelizumab al NMA. Se consultó a la compañía Roche quienes declararon no disponer de esta data específica. Por lo tanto, se asumió que la eficacia de Ocrelizumab en el grupo de pacientes de alta actividad es equivalente al de Cladribine. Este supuesto se consideró conservador para Cladribine, pues es probable que el efecto de Ocrelizumab en este subgrupo de individuos sea más similar al resto de los comparadores. Este supuesto deberá ser chequeado en caso de contar con nueva data para Ocrelizumab. La Tabla 2 muestra los estimadores de efecto de tratamiento utilizados en el presente estudio.

Tabla 2. Estimadores de efectividad comparativa obtenidos del Network Meta-análisis

Comparador	Progresión de Discapacidad (HR vs Cladribine)	Intervalo de Credibilidad 95%	Recurrencia Aguda (RR vs Cladribine)	Intervalo de Credibilidad 95%
Placebo	0,18	0,08-0,42	0,35	0,24 – 0,51
Alemtuzumab	0,5	0,16 – 1,59	0,99	0,59 – 1,66
Natalizumab	0,51	0,24 – 1,13	1,14	0,70 – 1,84
Ocrelizumab	1	Idem Cladribine vs placebo	1	Idem Cladribine vs placebo

*Fuente: Estudio Network Meta-análisis de Siddiqui et al. (2017)

Tiempo Horizonte y supuestos estructurales del modelamiento en el largo plazo

La decisión del tiempo horizonte es crucial en el análisis de esclerosis múltiple, pues requiere atender elementos de incertidumbre temporal que pueden variar significativamente los resultados. En primer lugar, se debe considerar que corresponde a una enfermedad de diagnóstico en la adultez temprana y que se asocia a esperanza de vida relativamente larga. Es por eso que el modelamiento habitual de esta enfermedad oscila entre 40 y 50 años. Sin embargo, por otro lado, la evidencia disponible para modelar efectividad comparativa en el largo plazo es extremadamente escasa. Adicionalmente, es muy posible que luego de 10 años el escenario cambie significativamente, tanto por el lado de costos como por el de consecuencias derivadas de eventuales nuevos tratamientos que estarán disponibles.

En este contexto, la definición del tiempo horizonte debe considerar dos elementos: primero, el horizonte sobre el cual se modelará el curso de la enfermedad; y segundo, el horizonte sobre el cual se modelará la efectividad comparativa. Para el primer punto, se tomó con consideración la amplia experiencia en modelamiento en esta enfermedad, y la opinión formal solicitada al Departamento de Evaluación de Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud, concluyendo un tiempo horizonte para el caso basal de 45 años. Respecto de la efectividad comparativa se decidió modelar sólo 10 años, esto significa que las diferencias de QALYs esperados entre los comparadores sólo se explican por las diferencias en consecuencias durante los primeros 10 años. Para el resto del seguimiento se asumió costos y efectos similares entre comparadores. Este supuesto se operacionalizó imputando el efecto esperado del comparador actualmente cubierto por el sistema de salud en Chile (Natalizumab) y para el costo se asumió un promedio de los costos de los cuatro comparadores. Se reconoce que estos supuestos tienen limitaciones. El supuesto de los efectos en salud probablemente subestima los efectos de las alternativas que estarán disponibles en 10 años más, no obstante, es claro que los pacientes tendrán acceso al menos a

estos efectos esperados. Por el lado de los costos, si bien los precios debieran disminuir con el tiempo, es probable que en 10 años existan mayor participación de drogas en el mercado atendiendo las preferencias de los médicos y las necesidades de los pacientes. Por esta razón se prefirió asumir un promedio de los precios, aun cuando esto pueda sobreestimar el costo. De cualquier manera, esto no debiera afectar el análisis comparativo que es el foco de este estudio.

Costos

Se estimaron costos directos asociados en base los siguientes íteme:

1. Precios de las drogas. El precio de Cladribine para el caso basal fue otorgado por la compañía Merck y corresponde a \$ 1.698.060 por tableta, lo cual corresponde a \$ 20.999.441 por año de tratamiento. Los precios de los comparadores fueron obtenidos de los reportes de evaluación del proceso asociado a la Ley Ricarte Soto en el año 2016 (Tabla 3).
2. Costos de administración. Los costos de administración de la droga incluyen los ítems asociados a: consulta del neurólogo, atención por enfermera, clorfenamina, paracetamol, Aciclovir, metilprednisolona. El uso de recursos fue chequeado en base a consulta con expertos locales.
3. Tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Se estimó el costo esperado para cada estado EDSS, siendo el costo del estado 0 al estado 5 el mismo entre sí. Lo mismo ocurrió al estimar los costos para los estados 6 al 9. Las canastas de costos fueron construidas en base expertos clínicos para estimar el tratamiento base de la EMRR, incluyendo rehabilitaciones de nivel secundario en estadios EDSS más avanzados. Se utilizaron prestaciones obtenidas desde el EVC 2015 y aranceles MAI/MLE.
4. Monitoreo de la droga. Se calcula a partir de los recursos utilizados para monitorizar específicamente la droga y su precio unitario. Los íteme considerados se presentan en la Tabla 3.
5. Eventos adversos. Se estimaron costos esperados por eventos a través de canastas de prestaciones para cada uno de los eventos adversos esperados. Se incluyeron aquellos eventos adversos que se han reportado para al menos uno de los comparadores incluidos en el presente estudio. Los íteme costeados y costos esperados para cada caso se presentan en la Tabla 3.
6. Recurrencias. Se estimó el costo esperado de los eventos o recurrencias, para los casos que requiere hospitalización y quienes no requieren hospitalización. Esta estimación fue realizada mediante canastas de prestaciones construidas y validadas por expertos clínicos.

El uso de recurso para cada caso, fue chequeado con canastas existentes en Chile y el juicio de expertos clínicos cuando estos datos no se encontraron en las tarifas normativas. Los parámetros incorporados al modelo para estimar los costos esperados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros utilizados en la estimación de costos

Ítem	Estimador	Error estándar	Distribución	Fuente
<i>Precio Unitario de la droga</i>				
- Alemtuzumab	\$5.500.000	N/A	Estimación puntual	Informes evaluación LRS***
- Cladribine	\$1.698.060	N/A	Estimación puntual	Merck
- Natalizumab	\$1.546.845	N/A	Estimación puntual	Informes evaluación LRS
- Ocrelizumab	\$3.607.000	N/A	Estimación puntual	Informes evaluación LRS
<i>Costos de administración</i>	\$145.160		Costo esperado	
<i>Costo de la recaída</i>				
- Evento sin hospitalización	\$375.997	\$37.599	Gamma	EVC 2015
- Evento con hospitalización	\$838.536	\$83.854	Gamma	EVC 2015
<i>Monitoreo de la droga</i>				Elaboración propia
- Perfil bioquímico	\$6.729	N/A	Estimación puntual	EVC 2015
- Hemograma	\$5.063	N/A	Estimación puntual	EVC 2015
- Test VPH	\$53.947	N/A	Estimación puntual	UC – FONASA 2017
- RNM (para detectar LMP)	\$65.068	N/A	Estimación puntual	EVC 2015
- Visita neurólogo	\$9.550	N/A	Estimación puntual	EVC 2015
- Visita oftalmólogo	\$9.550	N/A	Estimación puntual	EVC 2015
- Test de función tiroidea	\$9.587	N/A	Estimación puntual	EVC 2015
- Test tuberculina	\$4.874	N/A	Estimación puntual	MAI 2018
- Orina completa	\$1.537	N/A	Estimación puntual	EVC 2015
- Test virus JC	\$66.123	N/A	Estimación puntual	UC - FONASA 2017
<i>Costos por eventos adversos</i>				
- LMP*	\$560.796	N/A	Gamma	Elaboración propia
- Infección Severa	\$665.711	N/A	Gamma	Elaboración propia
- Gastrointestinal	\$71.045	N/A	Gamma	Elaboración propia
- EAIT**	\$50.133	N/A	Gamma	Elaboración propia
- Síntomas influenza	\$16.114	N/A	Gamma	Elaboración propia
- Tumores malignos	\$3.586.967	N/A	Gamma	Elaboración propia
- Púrpura trombocitopénico inmune	\$749.446	N/A	Gamma	Elaboración propia
<i>Estados de Salud</i>				
- EDSS 0	\$268.475	\$26.847	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 1	\$268.475	\$26.847	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 2	\$268.475	\$26.847	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 3	\$268.475	\$26.847	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 4	\$268.475	\$26.847	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 5	\$268.475	\$26.847	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 6	\$657.833	\$65.783	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 7	\$657.833	\$65.783	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 8	\$657.833	\$65.783	Gamma	Elaboración propia
- EDSS 9	\$657.833	\$65.783	Gamma	Elaboración propia

*LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva; **EAIT: Evento autoinmune asociado a tiroides; ***LRS: Ley Ricarte Soto

Utilidades

Los valores o ponderadores utilizados para la construcción de años de vida ajustados por calidad (QALY) se obtuvieron de previos reportes que ha validado la agencia NICE en esclerosis múltiple. La Tabla 4 muestra el detalle de las utilidades y disutilidades asociadas a cada estado de salud y a eventos adversos, respectivamente.

Tabla 4. Valores (utilidades) utilizadas para los ajustes por calidad de vida relacionada con la salud

ÍTEM	Estimador	Error estándar	Distribución
SCORE EDSS			
- EDSS 0	0,906	0,026	Beta
- EDSS 1	0,845	0,046	Beta
- EDSS 2	0,804	0,012	Beta
- EDSS 3	0,701	0,012	Beta
- EDSS 4	0,655	0,013	Beta
- EDSS 5	0,565	0,026	Beta
- EDSS 6	0,496	0,012	Beta
- EDSS 7	0,392	0,032	Beta
- EDSS 8	0,025	0,038	Beta
- EDSS 9	-0,195	0,087	Beta
Eventos Adversos			
- Reacción en el sitio de la infusión	-0,011	0,002	Beta
- LMP	-0,2	0,04	Beta
- Infección Severa	-0,19	0,038	Beta
- Gastrointestinal	-0,04	0,008	Beta
- EAIT	-0,11	0,022	Beta
- Síntomas similares a influenza	-0,21	0,042	Beta
- Tumores malignos	-0,116	0,023	Beta
- Púrpura trombocitopénico inmune	-0,09	0,18	Beta

*LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva; **EAIT: Evento autoinmune asociado a tiroides

ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD: RESULTADOS

Caso Basal

Se modeló una cohorte de pacientes hipotéticos, asumiendo un peso equivalente al promedio ponderado por sexo que se calcula a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2010 (última disponible a la fecha del presente estudio). Este valor correspondió a 70,67 Kg, lo cual implica asumir un consumo de 12,36 tabletas de Cladribine al año. Tal como se describió con detalle en la metodología el caso base modeló un horizonte temporal de 40 años, con efectividad comparativa sólo por los primeros 10 años. Posteriormente, se asumió que tanto el precio como los efectos son similares entre los comparadores. Los resultados del caso basal se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis de Costo-Efectividad: Análisis incremental del caso basal.

Alternativa	Costo esperado (Pesos Chilenos)	QALY esperado	ICER	ICER (comparado con Natalizumab)
Natalizumab	\$ 146.046.077	9,519		
Ocrelizumab	\$ 161.266.018	9,912	\$ 38.727.585*	\$36.660.469
Cladribine	\$ 193.396.259	11,394	\$ 21.680.325	\$ 25.253.430
Alemtuzumab	\$ 195.850.887	10,786	-\$ 4.037.217**	\$ 39.309.242

*Dominado extendidamente por Cladribine y Natalizumab; **Dominado por Cladribine

Los resultados indican que Cladribine, en comparación con Natalizumab, es la estrategia que cuenta en mejor perfil de costo efectividad. Si bien su razón incremental de costo efectividad se encuentra sobre 1 PIB per cápita, el cual se ha considerado como un umbral referencial en Chile, esta magnitud está por debajo de 3 PIB per cápita, el cual ha sido utilizado en muchas jurisdicciones como un límite alto de umbral. Los resultados se presentan sobre el plano de costo-efectividad en la Figura 2.

Por otro lado, la costo efectividad de una nueva tecnología es función de su precio. En particular, en el contexto de tecnologías de alto costo, el precio de la tecnología es uno de los principales determinantes del costo esperado y, por lo tanto, de su razón incremental de costo efectividad. Es por esta razón, que a continuación se presenta un análisis de sensibilidad de precio asumiendo un descuento hipotético del 10% de éste. Cabe destacar que este supuesto fue seleccionado por el equipo investigador arbitrariamente, sin ninguna orientación de la compañía, con el único objeto de ilustrar el efecto de la variación de precio en los resultados de costo-efectividad. Por lo tanto, este análisis no debe considerarse como una señal de propuesta de descuento sino como parte de un análisis de sensibilidad determinístico que podría abarcar descuentos en todos los rangos posibles. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Figura 2. Plano de costo-efectividad: Caso Basal.

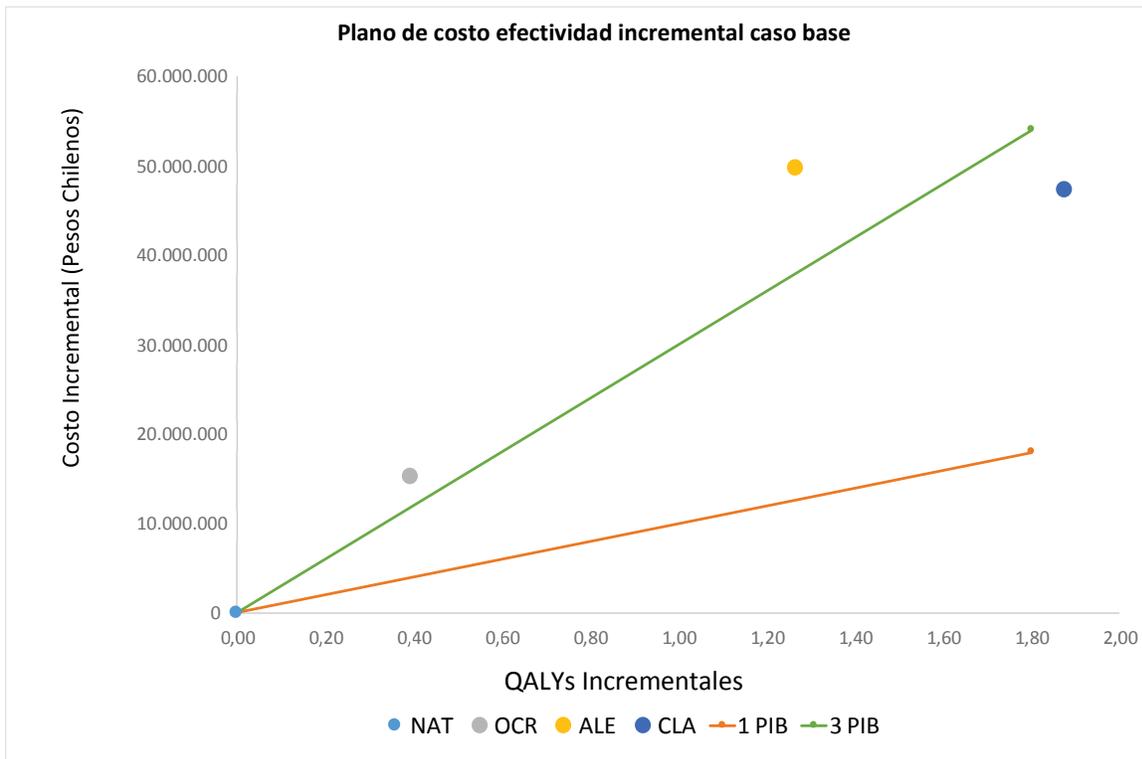


Tabla 6. Análisis de Costo-Efectividad: Análisis incremental del escenario de descuento de 10% del precio.

Alternativa	Costo esperado (Pesos Chilenos)	QALY esperado	ICER	ICER (comparado con Natalizumab)
Natalizumab	\$147.009.883	9,6		
Ocrelizumab	\$162.480.601	10,0	\$36.660.469*	\$36.660.469
Cladribine	\$183.357.142	11,6	\$14.906.291	\$19.899.235
Alemtuzumab	\$198.196.827	10,9	-\$20.548.923**	\$39.309.242

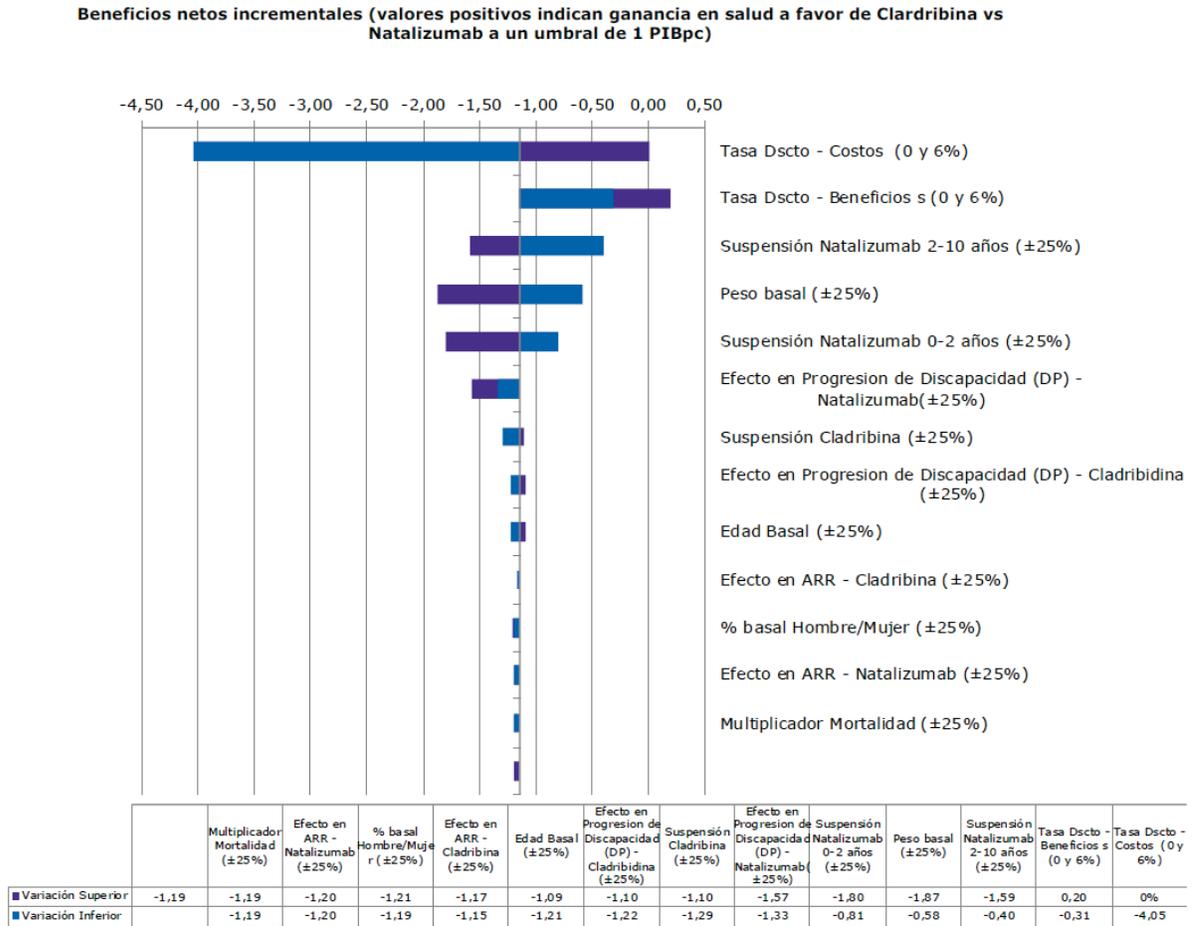
*Dominado extendidamente por Cladribine y Natalizumab; **Dominado por Cladribine

Los resultados de este análisis no alteran significativamente el desempeño de Cladribine versus sus comparadores. Esto puede deberse a los supuestos de base del caso basal, pues la efectividad comparativa y la diferencia de precios sólo se modeló sobre un horizonte temporal de 10 años. Es decir, si las diferencias en precios y efectos se prolongan por más de 10 años los resultados debieran ser mejores.

Análisis de Sensibilidad Determinístico

El resultado de costo efectividad es sensible a cambios de los parámetros, lo cual se explora habitualmente en el análisis de sensibilidad. El efecto del cambio del valor de un parámetro mientras el resto se mantiene constante es lo que se denomina análisis de sensibilidad determinístico de una vía. En la Figura 3, se presentan los análisis de sensibilidad de una vía del conjunto de parámetros que más afectan el resultado de costo efectividad. El gráfico muestra el cambio de los beneficios netos incrementales en salud (en términos de QALYs netos) estimados para un umbral de 1 PIB per cápita, cuando el valor del parámetro se varía en un 25% relativo. En el caso de las tasas de descuento se examinan los resultados a tasa de 0% y 6%. La figura muestra que el parámetro que más impacto tiene sobre el resultado de costo-efectividad es la tasa de descuentos sobre costos y outcomes. En efecto cuando la tasa de descuento que se aplica sobre outcomes es 6%, Cladribine se puede considerar costoefectiva a 1 PIB per cápita. El resto de los parámetros que produjo alguna variación importante en el resultado fueron la tasa de descuentos que se aplicó a outcomes, la probabilidad de suspender Natalizumab en los primeros 2 años y entre 2 y 10 años, y el peso basal de los individuos. No obstante, en ningún caso se observó grandes cambios del resultado.

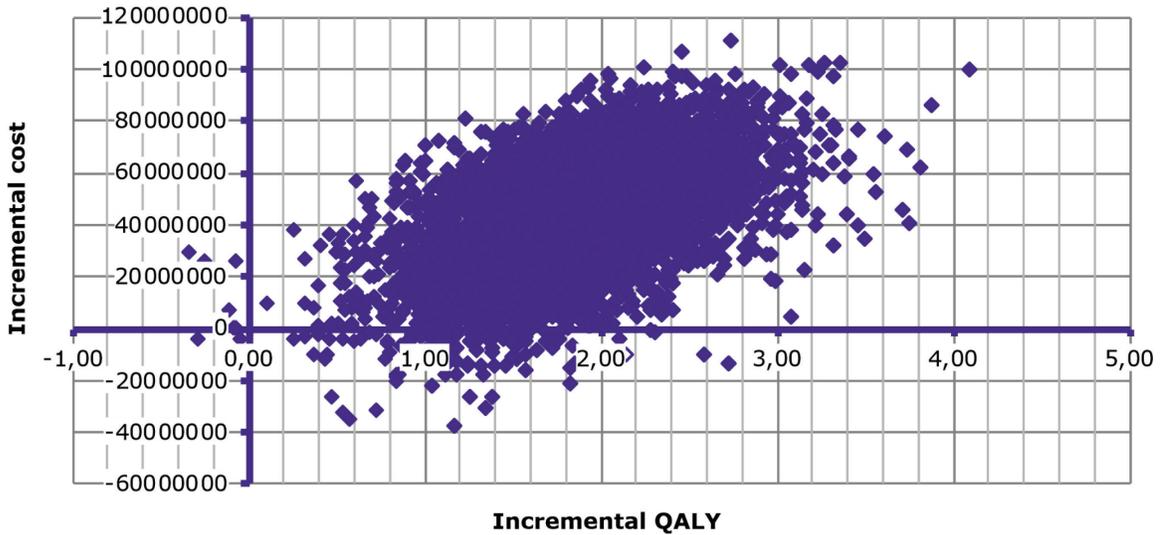
Figura 3. Gráfico de Tornado: Análisis de sensibilidad determinístico de una vía



Análisis de Sensibilidad Probabilístico

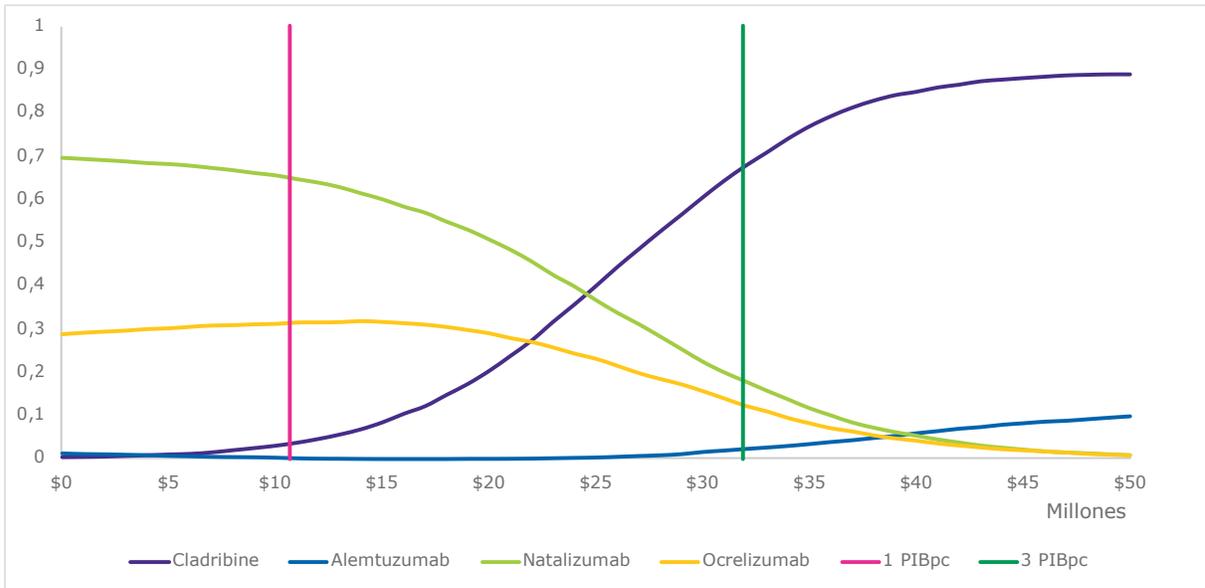
La incertidumbre conjunta de segundo orden de los parámetros que informan el modelo se presenta en la Figura 4. Esta figura muestra que la inmensa mayoría de los puntos que comparan Cladribine y Natalizumab se encuentran en el cuadrante nor este. En su mayoría éstos se ubican por arriba de un umbral referencial de 1 PIB per cápita (aprox \$10.500.000), y aproximadamente un 70% de la densidad de puntos se ubica por debajo de un umbral referencial de 3 PIB per cápita .

Figura 4. Plano de costo Efectividad: Comparación de Cladribine y Natalizumab



Esta visualización de resultados es coherente con Curvas de Aceptabilidad de Costo Efectividad que se presentan en la Figura 5. En ella se observa los hallazgos descritos para Cladribine, pero también se agregan los comparadores Alemtuzumab, Ocrelizumab y Natalizumab. La gráfica muestra consistencia entre los hallazgos determinísticos y estocásticos, pues Natalizumab y Cladribine son las alternativas con mayor probabilidad de ser costo-efectivas (producir beneficios netos positivos) a distintos puntos de umbral de costo-efectividad. Alemtuzumab y Ocrelizumab tienen menor probabilidad, debido a su alta razón de costo-efectividad en el primer caso, y debido a su condición de dominancia extendida en el segundo caso.

Figura 5. Análisis de Sensibilidad Probabilístico: Curvas de Aceptabilidad de Costo Efectividad.



Conclusiones del Análisis de Costo-Efectividad

El análisis de costo efectividad de Cladribine comparado con Natalizumab, Ocrelizumab y Alemtuzumab indica que Cladribine puede ser considerada una alternativa costo efectiva si se asume un umbral de referencia de 3 PIB per cápita, pero no puede ser considerado costo efectiva si se asume un umbral de 1 PIB per capita. En su comparación con el resto de las alternativas, Cladribine presenta el mejor perfil de costo efectividad, pues tanto Alemtuzumab como Ocrelizumab son dominadas por Cladribine. Estos hallazgos son consistentes en el análisis estocástico.

El estudio modeló un caso basal conservador para Cladribine. Primero, debido a la falta de información para Ocrelizumab sobre efectividad comparativa se decidió asumir un efecto de tratamiento similar a Cladribine, a pesar de lo cual esta última muestra mejor desempeño de costo-efectividad. Respecto del efecto waning, se simuló igual efecto waning para todos los comparadores, asumiendo un 75% de efecto los años 3 y 4, aun cuando se podría plantear que Cladribine mantiene su efecto de tratamiento en los años 3 y 4 basado en los hallazgos del estudio Clarity Extention. En esta aproximación se decidió adoptar la posición conservadora en coherencia con los argumentos planteados por la agencia evaluadora NICE. Finalmente, en términos de costos, se asumió que el año 5 y 6 debe retratarse con Cladribine lo cual implica costos adicionales. De acuerdo a datos recientes aun no publicados, este re-tratamiento podría no ser

necesario, lo cual implicaría ahorros significativos que sólo disminuirían el costo esperado de Cladribine en el periodo modelado.

En consecuencia, la Razón incremental de costo efectividad de Cladribine se encuentra entre 1 y 3 PIB per cápita, y por lo tanto, no se puede concluir taxativamente que es costo-efectiva para Chile. Sin embargo, en el contexto de drogas de alto costo que compiten por un fondo limitado como el de la Ley Ricarte Soto, el perfil de costo-efectividad de Cladribine resulta especialmente atractivo, pues no está lejano del umbral referencial para Chile en un escenario de análisis conservador. Además, se presenta con un mejor desempeño esperado que otros comparadores.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece Paula Agurto, Rodrigo Aracena y Sergio Cepeda por su apoyo a la definición de las preguntas de investigación para evaluar la eficacia, así como también en las estimaciones de población elegible y a Carlos Balmaceda, Manuel Espinoza y Rubén Rojas por su colaboración con el estudio de Costo Efectividad.