



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALEMTUZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE, ENFERMEDAD ALTAMENTE ACTIVA Y FALLA AL USO DE INTERFERÓN BETA-IA Y NATALIZUMAB

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Abril, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, con enfermedad altamente activa y falla al uso de interferón beta-1a y natalizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDEC	Comité Canadiense de Expertos en Fármacos
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerosis múltiple
EMA	European Medicines Agency
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente
ESSALUD	Seguro Social de Salud
ETS	Evaluaciones de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HAS	Haute Autorité de la Santé
HR	Hazard ratio
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
MA	Metaanálisis
MTC	Mixed treatment comparison
NICE	National Institute for Care and Excellence
NMA	Network meta-analysis
PTI	Púrpura Trombocitopenia Inmune
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategies
RR	Relative risk
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Medical Rendú

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	11
III. METODOLOGÍA	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
I. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	19
II. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	31
V. DISCUSIÓN	36
VII. CONCLUSIONES.....	42
VIII. RECOMENDACIONES	44
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La esclerosis múltiple (EM) o mielopatía desmielinizante es una enfermedad neurológica inflamatoria crónica autoinmune del sistema nervioso central, y es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes en el mundo. Se estima que afecta entre 2.3 a 2.5 millones de personas en el mundo al 2007, y se estima que, en el Perú, la prevalencia de EM se encuentra aproximadamente en menos de 5 personas por cada 100,000 habitantes. El patrón más común de esta enfermedad (aproximadamente el 85 % de los pacientes) es el tipo de EM recurrente-remitente (EMRR), en el cual se observan periodos de estabilidad (remisión), seguidos de periodos de una exacerbación de síntomas (relapso o recurrencia). A largo plazo, la enfermedad progresará hacia la discapacidad física a medida que la desmielinización se extiende del sistema nervioso central hacia el periférico (NICE, 2014). De los pacientes peruanos con EM, una proporción importante recibe atención médica por medio del Seguro Social de Salud (EsSalud), por lo que la institución es responsable de proporcionar una carga significativa de tratamientos farmacológicos para el manejo de esta enfermedad.
- En el 2017, el IETSI aprobó el uso de interferón beta-1a por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud, como alternativa para pacientes con EMRR que hayan recibido interferón beta-1b subcutáneo y hayan presentado eventos adversos en el lugar de aplicación, pero sin presentar pérdida de respuesta al tratamiento. La pregunta PICO de interés del presente dictamen, expone una población de pacientes tratada previamente con interferón beta-1a pero que ha presentado pérdida de respuesta al tratamiento o falla terapéutica a su uso. Adicionalmente, esta población de pacientes propuesta ha sido tratada con natalizumab, con lo cual el paciente entra en una condición de alto riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En este escenario, las opciones terapéuticas restantes son escasas, siendo alemtuzumab una opción como medicamento modificador de enfermedad.
- La presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada a la fecha (febrero 2018) acerca de la eficacia y seguridad de alemtuzumab en pacientes con EMRR con enfermedad altamente activa que hayan fallado al interferón beta-1a y que además que hayan recibido tratamiento con natalizumab.
- Alemtuzumab (Lemtrada®, Genzyme) es un anticuerpo monoclonal humano, el cual disminuye la expresión del antígeno CD52, promoviendo la depleción y repoblación de los linfocitos del sistema inmune, reduciendo así la frecuencia de recaídas, y la evolución de la enfermedad.
- Tras la búsqueda sistemática de evidencia científica, no se encontraron guías de práctica clínica que cumplan con los criterios de inclusión para la evaluación y

descripción de la evidencia. Las guías más actuales no contienen recomendaciones acerca del uso de alemtuzumab, ya que su fecha de publicación es previa a la autorización comercial de alemtuzumab en el mercado. Se seleccionaron cinco evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) de los grupos internacionales Haute Autorité de la Santé (HAS) 2016, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014, National Institute for Health and Excellence Care (NICE) 2014, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 e Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2017. Las recomendaciones en las ETS se basan en dos ensayos clínicos fase III CARE-MS I y CARE-MS II y uno de fase II CAMMS223, en los cuales se evaluó alemtuzumab frente a interferón beta-1a. Las ETS evaluadas emitieron sus recomendaciones favorables hacia el uso de alemtuzumab como terapia de segunda línea basados principalmente en la evidencia presentada de eficacia por dichos ensayos clínicos.

- De los ensayos clínicos mencionados, el único ensayo que responde directamente a nuestra pregunta PICO de interés es el estudio fase III de etiqueta abierta CARE-MS II, en el cual se evaluaron a pacientes con tratamiento previo. La eficacia reportada en CARE-MS II corresponde a una reducción en la tasa de recaída en un 49.4 % a favor de alemtuzumab 12 mg frente a interferón beta-1a con un *relative risk* (RR) 0.51, IC 95 % [0.39 - 0.65]; $p < 0.0001$. Para el desenlace de discapacidad acumulada a los seis meses el resultado fue favorable para el grupo de alemtuzumab 12 mg en comparación con interferón beta-1a, siendo la diferencia entre ambos grupos del 42 %, con un *hazard ratio* (HR) 0.58; IC 95 % [0.38 – 0.87] y con significancia estadística ($p = 0.008$).
- Sin embargo, se observó un gran riesgo de sesgo en el diseño *rater-blinded* tanto en el CARE-MS II como en los tres ensayos clínicos en los cuales sólo los evaluadores del desenlace son ciegos a la distribución de la intervención, más no los pacientes e investigadores; así estos ensayos son considerados como etiqueta abierta. Los desenlaces primarios de tasa de recaída y discapacidad acumulada, constituyen desenlaces muy subjetivos, sujetos a sesgo, el cual aumenta al tener un estudio que no fue diseñado como doble-ciego, donde tanto los investigadores como los pacientes no tuvieran conocimiento del tratamiento asignado. Así, los efectos calculados para los desenlaces de eficacia podrían ser más pequeños que lo estimado y por ende en la realidad, existir una diferencia mucho menor entre los grupos de comparación. Por lo tanto, existe una incertidumbre con respecto al beneficio clínico neto que ofrecería alemtuzumab en términos de eficacia.
- Se desconocen las razones por las cuales las ETS recomiendan el tratamiento con alemtuzumab dadas las severas limitaciones que los mismos investigadores de cada grupo señalan en sus ETS. Asimismo, los modelos de costo-efectividad empleados para cada sistema de salud, puede no ser extrapolables para EsSalud en el contexto peruano. Adicionalmente se evaluaron tres revisiones sistemáticas (RS), las cuales

también basaron sus cálculos en los mismos ensayos clínicos de las ETS. La RS de Tramacere et al., 2015 incluyó un metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés), cuyos resultados fueron inciertos para la comparación entre alemtuzumab y otros agentes modificadores de enfermedad como natalizumab, debido a que las comparaciones realizadas fueron indirectas y contaron con limitaciones metodológicas.

- Los eventos de seguridad reportados en los ensayos clínicos son de mayor frecuencia (2 o 3 veces más frecuentes) para el grupo de alemtuzumab en comparación con interferón beta-1a, tales como trastornos tiroideos, trastornos del sistema linfático y sanguíneo e infecciones graves, los cuales califican como eventos adversos serios que ponen en riesgo la vida del paciente e involucran hospitalización e intervenciones médicas adicionales después del tratamiento con alemtuzumab. En un contexto clínico real, se estima que durante toda la duración de los ensayos clínicos desde el CAMMS223 hasta el término del CARE-MS II (48 meses), la incidencia estimada de trastornos tiroideos para el grupo de alemtuzumab fue del 36%. Esta cifra coincide con la opinión de expertos en la autoría del presente dictamen, la cual estimó que la frecuencia de eventos adversos serios se observa en aproximadamente 30 % - 40 % de los pacientes en el Perú. Así, se puede tener la certeza que alemtuzumab presenta un perfil altamente riesgoso para el paciente en términos de seguridad.
- Finalmente, alemtuzumab significaría una inversión mayor para EsSalud (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 nuestro sistema de salud. La inversión de recursos en esta tecnología significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías que sí tienen un claro perfil de costo-oportunidad para la población. En consecuencia, dada la incertidumbre con respecto al balance neto de riesgo-beneficio (seguridad versus eficacia) de alemtuzumab en pacientes con EMRR y tratamiento previo con interferón beta-1a y natalizumab, el presente dictamen concluye que no hay argumentos técnicos que respalden el uso de alemtuzumab en la población de interés.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad altamente activa que hayan recibido tratamiento con interferón beta-1a (en falla) y natalizumab.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada acerca de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente con enfermedad altamente activa que hayan fallado al tratamiento con interferón beta-1a y natalizumab.

De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Dra. Ana Graciela Cruz Cruz, a través de la Red Asistencial Sabogal, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud de uso de los productos farmacéuticos alemtuzumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Sabogal

P	Pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa sin tratamiento previo, y/o en pacientes con falla terapéutica a otros tratamientos, y/o en pacientes con riesgo a presentar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con natalizumab
I	Alemtuzumab 01 vial de 12 mg/1.2ml administrados por infusión intravenosa (IV) en dos ciclos de tratamiento Primer ciclo: 01 vial diario por 05 días consecutivos (60 mg) 12 meses después Segundo ciclo: 01 vial diario por 03 días consecutivos (36 mg)
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none">• Reducción de tasa de recaída anualizada• Disminución de la progresión de la discapacidad (EDSS)• Reducción del deterioro cognitivo• Reducción de la progresión de la atrofia cerebral (evidenciados mediante RMN)• Incremento en la adherencia al tratamiento• Mejora de la calidad de vida

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios

y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente adulto con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad altamente activa que hayan recibido tratamiento con interferón beta-1a (en falla) y natalizumab
I	Alemtuzumab
C	Interferón beta-1a
O	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia de episodios (tasa de recaída) • Discapacidad (escala EDSS) • Deterioro cognitivo • Atrofia cerebral • Calidad de vida • Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La esclerosis múltiple (EM) o mielopatía desmielinizante es una enfermedad neurológica inflamatoria crónica autoinmune del sistema nervioso central. Esta enfermedad neurológica degenerativa es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y se estima que afecta entre 2.3 a 2.5 millones de personas en el mundo al 2007, según la Organización mundial de la Salud (WHO, 2008) (NICE, 2014). En el Perú, no se conoce la prevalencia de la EM con exactitud, sin embargo, se estima que se encuentra aproximadamente en menos de 5 personas por cada 100,000 habitantes. De los pacientes peruanos con EM, una proporción importante recibe atención médica por medio de EsSalud, por lo que la institución es responsable de proporcionar una carga significativa de tratamientos farmacológicos para el manejo de esta enfermedad.

A pesar que la causa exacta de la enfermedad es desconocida, la patogénesis y el cuadro clínico sí han sido identificados y estudiados a profundidad. El mecanismo de acción de la EM ocasiona que el sistema inmune destruya la capa de mielina que recubre las fibras nerviosas (conocido como proceso de desmielinización), afectando la transmisión eficiente de la señal o conducción nerviosa. Las regiones afectadas desarrollan lesiones a manera de cicatrices conocidas como esclerosis. Como consecuencia de esto se produce un enlentecimiento de la conducción nerviosa entre el cerebro y las otras partes del cuerpo, lo cual genera la debilidad muscular y descoordinación progresiva e irreversible observada en los pacientes que sufren de esta condición.

Los síntomas clínicos de EM empiezan a presentarse usualmente a finales de la segunda década de vida e incluyen la pérdida o reducción de la visión en un ojo con movimientos oculares dolorosos, visión doble, disturbios o debilidad sensorial ascendente, problemas de equilibrio, inestabilidad o torpeza, o síntomas de Lhermitte's (sensación extraña que recorre la espalda hacia las extremidades y cuello). Adicionalmente, los síntomas neurológicos mencionados vienen acompañados a menudo con algunos signos en el paciente como tener una edad entre 20 y 50 años, tener historia previa de síntomas neurológicos, y una duración de los síntomas que persiste después de 24 horas o varios días (NICE, 2014).

Se caracteriza por tener periodos iniciales de relapso parcial o completo, en los que los síntomas se manifiestan poco, sin embargo, los brotes de síntomas suelen repetirse y tienden a dejar secuelas permanentes. El patrón más común de esta enfermedad (aproximadamente el 85 % de los pacientes) es el tipo de EMRR, en el cual se observan periodos de estabilidad (remisión), seguidos de periodos de una exacerbación de síntomas (relapso o recurrencia) (NICE, 2014). Una recaída, exacerbación o ataque, es definida como una aparición aguda de síntomas neurológicos típicos de un evento agudo inflamatorio desmielinizante de por lo menos 24 horas de evolución, sin presencia de fiebre, infección o retiro de corticoide (IETSI, 2017). A largo plazo, la enfermedad progresará hacia la discapacidad física a medida que la desmielinización se extiende del sistema nervioso central hacia el periférico (NICE, 2014).

La EMRR puede definirse como enfermedad activa (con relapsos o evidencia de nueva actividad en imágenes de resonancia magnética) o inactiva, así como deteriorante (incremento de discapacidad confirmado durante un periodo de tiempo específico a continuación de un relapso) o no deteriorante. Los pacientes con EMRR tienden a tener mayor cantidad de lesiones en el cerebro, las cuales son visibles en las imágenes de resonancia magnética, mientras que las formas de EM progresiva contiene menor cantidad de células inflamatorias y las lesiones se encuentran mayormente en el área de la médula espinal (National Multiple Sclerosis Society, s.f.).

En las últimas dos décadas, la Unión Europea ha aprobado 11 medicamentos para el tratamiento de EM; todos ellos aprobados por la Agencia europea de medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en base a ensayos clínicos con resultados de eficacia y seguridad para variables clínicas relevantes como la frecuencia de brotes o la discapacidad acumulada. Estos se dividen en dos tipos: el tratamiento sintomático y los modificadores de enfermedad. El objetivo de los medicamentos del segundo grupo es prevenir o posponer la discapacidad a largo plazo (IETSI, 2017). El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el medicamento modificador de enfermedad interferón beta-1b, que es la terapia de elección de primera línea disponible para el manejo de esclerosis múltiple recurrente-remitente. En el 2017, el IETSI aprobó el uso de interferón beta-1a por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud, como alternativa en pacientes con EMRR que hayan recibido interferón beta-1b subcutáneo y hayan presentado eventos adversos en el lugar de aplicación, pero sin presentar pérdida de

respuesta al tratamiento. De acuerdo con las guías de práctica clínica a nivel internacional, el interferón beta (1a o 1b), continúa siendo el tratamiento de primera línea para el manejo de esta enfermedad gracias a su buen perfil de eficacia (reducción de frecuencia de recaídas del 30 %, disminución de la gravedad de las recidivas clínicas, número de hospitalizaciones y prolongación del intervalo libre de enfermedad) y seguridad (síndrome pseudogripal y reacciones locales en el punto de inyección y la frecuencia varía entre el 22 % y 96 % de los casos) (IETSI, 2017).

Dado que esta enfermedad tiene un alto impacto en la calidad de vida personal, social y sanitaria por su tendencia a producir discapacidad en el adulto joven, es necesario que el tratamiento otorgado al paciente, muestre eficacia y seguridad para desenlaces neurológicos clínicamente relevantes que mejoren notablemente su calidad de vida, sobre todo si el paciente ha fallado previamente a una o más líneas de tratamiento. Los resultados de una nueva línea de tratamiento deben mostrar diferencias de efecto significativas en magnitud que representen una verdadera diferencia que mejora su calidad de vida a comparación de otros tratamientos que ya haya recibido.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Alemtuzumab (Lemtrada®, Boehringer Ingelheim) es un anticuerpo monoclonal humano, el cual disminuye la expresión del antígeno CD52, al unirse a este en la superficie celular de los linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales, monocitos y macrófagos. El mecanismo de acción exacto del medicamento aún no ha sido descifrado por los investigadores, sin embargo, se estipula que los cambios cuantitativos y cualitativos (depleción y repoblación de los linfocitos) de las células del sistema inmune, reprograman la tolerancia del mismo, reduciendo así la frecuencia de nuevos episodios y recaídas, y por lo tanto retrasan la evolución de la enfermedad (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

Para este tratamiento, los pacientes deben ser pretratados con corticoesteroides antes de la administración de alemtuzumab. Posteriormente, el paciente recibe una vial intravenosa en infusión a dosis de 12 mg por día durante cinco días consecutivos (60 mg en total) para el ciclo inicial de tratamiento. El segundo ciclo de tratamiento corresponde a una vial de 12 mg por día durante tres días consecutivos (36 mg en total) 12 meses después de haber administrado el ciclo inicial (Olek, 2017).

Alemtuzumab ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de E.E.U.U (FDA, por sus siglas en inglés) en noviembre del 2014 como terapia para EMRR. El medicamento ha sido evaluado frente a interferón beta-1a en dos ensayos clínicos (CARE-MS I y CARE-MS II) aleatorizados fase III para probar eficacia. Sin embargo, la eficacia de este medicamento es contrarrestada por la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos que conlleva la medicación. Además de reacciones asociadas a la infusión, también se ha reportado un riesgo de desarrollo de otras enfermedades

autoinmunes como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en aproximadamente el 30% - 40% de los pacientes, síntomas de nefropatía, y posibles infecciones de herpes. Es por esta razón que el paciente debe ser monitorizado e incluso recibir tratamientos de profilaxis (e.g. en el caso de infecciones por herpes) para la prevención de los eventos adversos (Olek, 2017) (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ¹, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para alemtuzumab, como se detalla a continuación:

Registro Sanitario	Marca registrada	Presentación	Laboratorio
BE00953	Lemtrada 12 mg/1.2mL	Concentrado para solución para perfusión	GENZYME DEL PERU S.A.C.

En términos de costos de administración del tratamiento, el observatorio de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID² indica que los costos del tratamiento con alemtuzumab por paciente son los siguientes:

Producto	Dosis diaria	Duración	Costo de tratamiento por día	Costo de tratamiento por ciclo	Costo total por paciente**
Ciclo inicial	1 vial 12 mg/día	5 días	S/. 37,374.98	S/ 186,874.90	S/ 298,999.84
Segundo ciclo*	1 vial 12 mg/día	3 días		S/ 112,124.94	

*12 meses después del ciclo inicial

**Ciclo inicial + segundo ciclo para un paciente

¹ PERUDIS -Consulta del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: realizada el 30 de enero del 2018. URL: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

² Observatorio de Productos Farmacéuticos – Sistema Nacional de Precios: consulta realizada el 30 de enero del 2018.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de alemtuzumab para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad altamente activa que hayan recibido tratamiento con interferón (en falla) y natalizumab.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

Asimismo, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en neurología sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de esclerosis múltiple:

- American Academy of Neurology (AAN)
- Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC)
- National Multiple Sclerosis Society (NMSS)
- MS International Federation (MSIF)
- Asociación Esclerosis Múltiple del Perú

Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de PubMed-MEDLINE. La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias, se emplearon términos en lenguaje libre en las páginas de los grupos dedicados a la investigación y educación en salud más representativos a nivel internacional mencionados en la sección anterior. Asimismo, se consultaron términos en lenguaje libre en las páginas de las de sociedades especializadas en neurología y esclerosis múltiple:

- Guidelines/clinical practice guideline*
- Guia clínica/guia de práctica clínica
- Health technology assesment
- Technology appraisal
- Multiple sclerosis
- esclerosis múltiple
- Remitting/Remitente
- Relapsingt/Recorrente
- Relapsing-Remitting/Remitente-recurrente
- Relapso
- Falla terapéutica
- Alemtuzumab / Lemtrada
- Natalizumab

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de estudio priorizando revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados. Se emplearon términos MeSh y términos generales de lenguaje libre para la base de datos PubMed-MEDLINE. La estrategia de búsqueda junto con los resultados obtenidos de la base de datos bibliográficos, se describen a continuación:

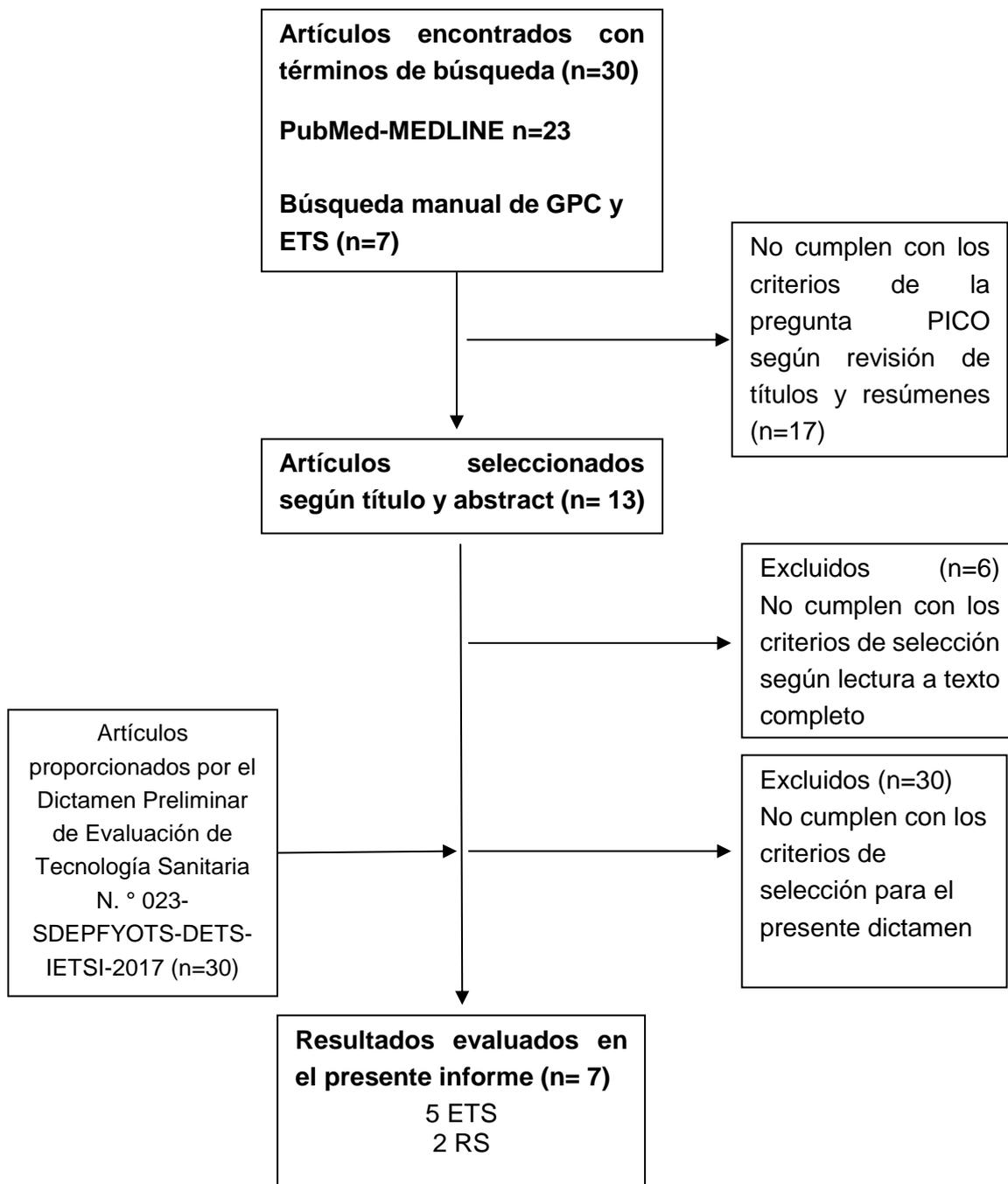
Search	PubMed Fecha: 30/01/2018	Items found
#05	((((Randomized Controlled Trial [Publication Type] or systematic[sb])) AND ((Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[mesh] or (Multiple Sclerosis AND Relaps*)))) AND (("Alemtuzumab"[Mesh] or lemtrada[tiab] OR campath[tiab]))	23
#04	"Alemtuzumab"[Mesh] or lemtrada[tiab] OR campath[tiab]	2073
#03	Randomized Controlled Trial [Publication Type]	452655
#02	systematic[sb]	350828
#01	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[mesh] or (Multiple Sclerosis AND Relaps*)	13263

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) en primer lugar. De no encontrar evidencia que responda a la pregunta PICO en cuestión, se considerará la evaluación de ensayos clínicos y estudios primarios identificados en la búsqueda en PubMed-MEDLINE. Adicionalmente, se revisarán los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de alemtuzumab para el tratamiento de EMRR con enfermedad altamente activa que hayan fallado al tratamiento con interferón beta-1a y natalizumab. Los resultados de la búsqueda sistemática realizada para la presente pregunta PICO fueron, además, comparados con los estudios identificados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 los cuales también corresponden al manejo de una población de pacientes con EMRR, aunque con una intervención diferente. Las publicaciones descritas en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 que sean pertinentes para la presente evaluación serán referenciadas brevemente en su sección correspondiente.

A continuación, se describe la evidencia seleccionada según el tipo de publicación.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

Guías de práctica clínica (GPC)

No se encontró ninguna GPC que cumpla con los criterios de elegibilidad para responder la pregunta PICO de interés.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

- National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2014 – “Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis”.
- Haute Autorité de la Santé (HAS), 2016 – “Commission de la Transparence, Avis: alemtuzumab. Lemtrada 12mg, solution a diluer pour perfusion”.
- Scottish Medicines Consortium (SMC), 2014 – “Alemtuzumab, 12 mg concentrate for solution for infusión (Lemtrada®)”.
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2017 – “Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report”.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015 – “CDEC Final Recommendation. Alemtuzumab (Lemtrada – Genzyme Canada). Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis”.

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA)

- Zhang et al., 2017 – “Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis”.
- Tramacere et al., (2015) – “Inmunomodulators and inmunosuppressants for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis”.
- Riera et al., 2016- “Alemtuzumab for multiple sclerosis”.

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

Guías de práctica clínica (GPC)

- National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2014 – “Multiple sclerosis in adults: management”. Se identificó una guía de práctica clínica elaborada por el grupo NICE para el manejo y diagnóstico de pacientes adultos con esclerosis múltiple en general. Con respecto al tratamiento farmacológico de EMRR, esta guía no incluye el uso de medicamentos modificadores de enfermedad como lo es alemtuzumab. NICE elaboró ETS individuales para cada medicamento de este grupo farmacológico en la condición específica para lo cual está indicada, como es el caso de alemtuzumab en EMRR. Esta ETS será descrita más adelante en la sección de ETS.
- Correale et al., 2014 “Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization”. Este documento de recomendación como guía clínica no cumple con la metodología estándar de una GPC de calidad moderada.
- American Academy of Neurology (AAN), 2002 – “Terapias modificadoras de la enfermedad esclerosis múltiple”. Esta guía no incluye el uso de alemtuzumab dentro de los tratamientos modificadores de enfermedad debido a que fue publicada antes de la autorización comercial de alemtuzumab.
- Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud, 2012 – “Guía de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple”. Esta guía no incluye el uso de alemtuzumab dentro de los tratamientos modificadores de enfermedad.
- Centro Nacional de Excelencia Tecnología en Salud (CENETEC), 2010 – “Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple”. Esta guía tampoco no incluye el uso de alemtuzumab dentro de los tratamientos modificadores de enfermedad.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), 2016 – “Alemtuzumab para pacientes con esclerosis múltiple. Informe de Respuesta Rápida N° 462”. Esta ETS no cumple con su objetivo de evaluar la evidencia disponible acerca de eficacia y seguridad de alemtuzumab para la población de pacientes indicada. No contienen descripción detallada de su metodología, ni recomendaciones ni conclusiones de la evaluación.

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA)

- Merkel et al., (2017) –“Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review.” No contiene la comparación de interés.
- Galetta et al., (2002) – “Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review”. No contiene la comparación de interés.

- Filippini et al., (2013) – “Inmunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network-meta-analysis”. No contiene la comparación de interés.
- Hadjigeorgiou et al., (2013) – “A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatment with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis”. No contiene la comparación de interés.

Estudios Primarios:

A la fecha, se ha encontrado un ensayo clínico fase II (CAMMS223), dos ensayos clínicos fase III (CARE-MS I y CARE-MS II) que han evaluado alemtuzumab en pacientes con EMRR. Asimismo, se identificaron los dos estudios de seguimiento a los cinco años de CAMMS223 y CARE-MS I. Los ensayos CAMMS223, CARE-MS I y CARE-MS II han sido evaluados y descritos por todas las GPC, ETS y RS seleccionadas, por lo que no serán descritos individualmente. Adicionalmente la búsqueda identificó tres estudios de seguimiento y análisis post-hoc, los cuales no califican dentro de los criterios de elegibilidad para el presente dictamen.

- Coles et al., 2008 – “Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis” (CAMMS223).
- Cohen et al., 2012 – “Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial” (CARE-MS I).
- Coles et al., 2012 – “Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial” (CARE-MS-II).
- Havrdova et al., 2017 – “Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy”.
- Coles et al., 2012 – “Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial”.
- Coles et al., 2012 – “Alemtuzumab versus interferon β -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes”.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2014 – “Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis”

En esta ETS realizada por el grupo NICE del Reino Unido, se evalúa el uso de alemtuzumab en términos de eficacia, seguridad y costo-efectividad. El grupo revisor de

NICE concluyó que alemtuzumab es una opción terapéutica recomendada dentro de su autorización de comercialización, para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante y enfermedad altamente activa.

La evidencia revisada por el comité fue presentada por el laboratorio fabricante de alemtuzumab. La evidencia de eficacia clínica presentada fueron los tres ensayos clínicos y un estudio de seguimiento: los dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III CARE-MS I y CARE-MS II, el ECA fase II CAMMS223, y el CAMMS03409 de seguimiento. Además, también se revisó un metaanálisis de los ensayos clínicos y estudio de seguimiento y un estudio de comparaciones indirectas entre alemtuzumab y otros tratamientos modificadores de enfermedad (interferón beta-1a, interferón beta-1a intramuscular, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod) para EMRR activa.

Los estudios CARE-MS I y CARE-MS II compararon la eficacia de alemtuzumab con interferón beta-1a subcutáneo. El primer estudio CAMMS223 (fase II) involucró a pacientes con EMRR temprana sin tratamiento previo en tres grupos de intervención. Los participantes del grupo comparador recibieron una inyección subcutánea de interferón beta-1a (a dosis de 44 mg) tres veces por semana. Para la intervención con alemtuzumab, los participantes en dos grupos a dosis de 12 mg por día o 24 mg por día en ciclos anuales. El segundo estudio CARE-MS I (fase III) incluyó a pacientes adultos entre 18 y 50 años con EMRR sin tratamiento previo. Los participantes recibieron ciclos intravenosos anuales de alemtuzumab 12 mg por día o interferón beta-1a subcutáneo a dosis de 44 mg tres veces por semana. En el tercer estudio, CARE-MS II, se inscribió a pacientes adultos de 18 a 55 años con EMRR y falla al tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramer. Los participantes se dividieron nuevamente en tres grupos: a) interferón beta-1a subcutáneo 44 mg tres veces por semana, b) ciclos anuales de alemtuzumab 12 mg por día IV o c) ciclos anuales de alemtuzumab 24 mg por día IV.

Para los tres ensayos se especificó el número de recaídas previas como criterio de inclusión al estudio. Para CAMMS223 fue al menos dos recaídas en los dos años anteriores mientras que para CARE-MS I y CARE-MS II fue al menos dos recaídas o más dentro de los dos años anteriores siendo al menos una de ellas dentro del año anterior al inicio del estudio. Se usó la Escala Expandida del Estado de la Discapacidad (puntuación EDSS, por sus siglas en inglés) para la medición de desenlaces de discapacidad para todos los ensayos. En CARE-MS I y CAMMS223 se incluyó a pacientes con un puntaje EDSS entre 0 y 3³. En CARE-MS II se incluyó pacientes con una puntuación EDSS entre 0 y 5⁴. Todos los pacientes en CARE-MS II tuvieron que haber recibido previamente un tratamiento modificador de enfermedad con interferón beta o acetato de glatiramer

³EDSS 0=Sin discapacidad y sin signos de deterioro en ningún sistema funcional y EDSS 3= Caminar inmóvil, pero con discapacidad moderada en 1 de los sistemas funcionales o discapacidad leve en 3 o 4 sistemas funcionales.

⁴ EDSS 5= discapacidad lo suficientemente grave como para perjudicar las actividades diarias normales y la capacidad de la persona para trabajar un día completo sin provisiones especiales, pero aun pudiendo caminar 200 metros sin ayuda o descanso.

durante seis meses en los 10 años previos, mientras que los pacientes en CARE-MS I y CAMMS223 no lo hicieron.

Los desenlaces primarios de los tres ensayos clínicos constituyeron para los tres, el desenlace compuesto llamado coprimario tiempo hasta el inicio de la acumulación sostenida de discapacidad (especificada como de 6 meses de duración para CARE-MS I y CARE-MS II) más la tasa de recaída anual. Se evaluó a los pacientes cada tres meses utilizando la EDSS para determinar la discapacidad, y se evaluaron según fue necesario para sospecha de recaídas. La acumulación sostenida de discapacidad se definió en dos alternativas: a) el aumento de al menos 1.5 puntos en la escala EDSS que dure seis meses, para personas con puntuación EDSS de base de 0, o b) el aumento de 1 punto en la escala EDSS que dure seis meses, para personas con puntuación EDSS de base de 1 en adelante. La recaída fue definida como síntomas neurológicos nuevos o que han empeorado atribuibles a la EMRR que duren al menos 48 horas, sin fiebre, después de al menos 30 días de estabilidad clínica, y con un cambio objetivo en el examen neurológico.

Con respecto al análisis estadístico, los datos de CAMMS223 fueron analizados por intención de tratar, y ajustados según el puntaje EDSS del centro de investigación y la línea de base, como especificado a priori. En CARE-MS I y CARE-MS II solo pacientes que habían recibido al menos una dosis de medicación de prueba se incluyó en el análisis (es decir, un análisis de intención de tratar modificado). En CARE-MS II, el análisis también se limitó a pacientes que habían seguido el protocolo de prueba (excluyendo pacientes que no cumplieron con todos los criterios de inclusión). Los resultados fueron estratificados según la región. Es importante mencionar además que los tres estudios fueron *rater-blinded*, una condición en la que ambos pacientes e investigadores médicos son conscientes de la distribución de los grupos de intervención, y sólo los evaluadores del desenlace están ciegos. Así, estos ensayos podrían considerarse, asimismo, como etiqueta abierta.

NICE reporta los resultados de los desenlaces primarios de eficacia, los cuales se extrajeron por el mismo grupo evaluador de NICE y se reportan a continuación. NICE no realizó una valoración ni consideró los desenlaces de seguridad.

Desenlaces primarios de eficacia:

Tasa de recaída o relapsos

- CAMMS223: reducción de la tasa de la tasa de recaída o relapsos a favor de alemtuzumab 12 mg (Nro. de eventos = 34/112) en un 69 % (RR 0.31, IC 95 % [0,18 - 0,52]; $p < 0.001$) y 79 % para la dosis de alemtuzumab 24 mg (RR 0.21, IC 95 % [0.11 a 0.40]; $p < 0.001$).
- CARE-MS-I: mejora estadísticamente significativa del 54.9 % en favor de alemtuzumab 12 mg (Nro. de eventos = 82/376) frente a interferón beta-1a (Nro. de eventos = 75/187) con un RR 0.45, IC 95 % [0.32 a 0.63]; $p < 0.0001$

- CARE-MS II: mejora estadísticamente significativa del 49.4 % a favor de alemtuzumab 12 mg (Nro. de eventos = 236/426) frente a interferón beta-1a (Nro. de eventos = 201/202) con un RR 0.51, IC 95 % [0.39 - 0.65]; $p < 0.0001$.

Discapacidad acumulada a los seis meses

- CAMMS223: mejora estadísticamente significativa a favor de alemtuzumab 12 mg en comparación con interferón beta-1a, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (HR 0.25, IC 95 % [0.11 - 0.57]; $p < 0.001$).
- CARE-MS-I: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de comparación alemtuzumab (8 %) frente a interferón beta -1a (11,1 %), (HR 0.70; IC 95 % [0,4 - 1,23]; $p = 0.22$).
- CARE-MS II: mejora estadísticamente significativa del 42 % a favor de alemtuzumab 12 mg (Nro. de eventos = 54/426) frente a interferón beta-1a (Nro. de eventos = 40/202) con un HR 0.58; IC 95 % [0.38 – 0.87]; $p = 0.008$.

En base a los resultados de eficacia de los tres estudios presentados por el laboratorio, el comité de expertos de NICE emitió su opinión con respecto al uso de alemtuzumab para EMRR. En primer lugar, con respecto a la eficacia clínica, el comité discutió un punto importante a considerar para el tratamiento con alemtuzumab y es la eficacia a largo plazo. Los especialistas en neurología reconocieron que se desconocen los efectos de alemtuzumab con respecto a eficacia a largo plazo, específicamente por períodos que exceden la duración de los estudios de seguimiento de los ensayos clínicos (5 años, aunque hay reportes de casos de pacientes que han sido seguidos por 7 y 12 años). También se declaró que las personas que experimentan una recaída en un período temprano post-tratamiento con alemtuzumab, deberán ser ofrecidos con un tratamiento alternativo en caso su enfermedad sea severa, lo cual podría incluir como alternativa un trasplante de médula ósea, por ejemplo. Se mencionó que este número de personas quienes fallarían a alemtuzumab es pequeño, más no se reportó una cifra concreta. El comité de NICE concluyó que, para algunos pacientes, alemtuzumab podría no proporcionar un efecto duradero a largo plazo y podría requerirse adicionalmente otros tratamientos después de este.

Seguidamente, el comité de NICE mencionó que en los tres ensayos presentados CAMMS223, CARE MS-I y II (alemtuzumab versus interferón beta-1a) alemtuzumab tuvo un efecto similar para el desenlace de acumulación de discapacidad a los seis meses de tratamiento que la comparación de natalizumab versus placebo en su estudio pivotal AFFIRM, en pacientes con EMRR con recaídas rápidas y severas. Con respecto a los estudios de comparaciones indirectas, el comité menciona que está claro que no existen ensayos que comparen directamente alemtuzumab con natalizumab o fingolimod. El comité nota que en las comparaciones de tratamiento mixto y MA, no se observa comparabilidad entre alemtuzumab, natalizumab o fingolimod, y que los ensayos definieron los subgrupos de manera diferente; ambos factores aumentaron incertidumbre de los resultados de estos estudios. Los resultados del tratamiento mixto mostraron múltiples comparaciones para subgrupos de pacientes con múltiples recaídas-remisiones

altamente activas, sin embargo, estas comparaciones resultaron ser no significativas estadísticamente. Finalmente, dada la incertidumbre que presentaban las comparaciones indirectas de los análisis mixtos y MA, el comité finalmente concluyó que alemtuzumab es “al menos tan eficaz como fingolimod y natalizumab para personas con EMRR a pesar del tratamiento previo con interferón beta-1a y enfermedad altamente activa que progresa rápidamente”.

A pesar de contar con varias observaciones mencionadas, el grupo revisor de NICE concluyó que alemtuzumab es una opción terapéutica recomendada dentro de su autorización de comercialización, para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante y enfermedad altamente activa, tras revisar el análisis de costo-efectividad entregado por el laboratorio. No se mencionan descuentos ni acuerdos financieros para la subvención de este medicamento para el sistema de salud inglés.

Haute Autorité de la Santé (HAS), 2016 – “Commission de la Transparence, Avis: alemtuzumab. Lemtrada 12mg, solution a diluer pour perfusion”

La Alta Autoridad Nacional de la Salud de Francia (HAS, por sus siglas en inglés) elaboró una evaluación del medicamento alemtuzumab en el 2016, con el fin de proveer una recomendación con respecto a la subvención de dicho medicamento por la solidaridad nacional para su uso en poblaciones especializadas en los hospitales.

En el sistema de salud francés, alemtuzumab se encuentra disponible como medicamento con autorización de uso temporal emitido por la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM, por sus siglas en francés). El laboratorio realizó una primera solicitud de registro de alemtuzumab en solución para dilución, para el tratamiento de esclerosis múltiple, la cual fue revisada por la comisión de transparencia de la HAS en abril de 2014, bajo el proyecto de dictamen aprobado con un beneficio real o servicio médico rendido (SMR⁵, por sus siglas en francés) considerado insuficiente para el sistema de salud. Esta primera solicitud fue retirada por el mismo solicitante.

En el 2016, se presenta una segunda solicitud del laboratorio para su inclusión en la lista de medicamentos aprobados para poblaciones especializadas; el laboratorio solicita el registro de alemtuzumab para su uso únicamente en tipos muy activos de EMRR. Por lo tanto, para esta segunda evaluación la HAS reconsidera los datos del estudio de fase II y los dos estudios de fase III presentados durante la primera solicitud de registro. En

⁵ Service Medical Rendú (SMR) o servicio médico rendido es un criterio que tiene en cuenta varios aspectos: por un lado, la gravedad de la patología para la que se indica el medicamento; por otro lado, datos específicos del medicamento en una indicación dada: eficacia y efectos secundarios; colocarlo en la estrategia terapéutica (especialmente con respecto a otras terapias disponibles) y la existencia de alternativas terapéuticas; interés en la salud pública. Dependiendo de la evaluación de estos criterios, se han definido varios niveles de SMR: a) SMR importante o muy importante; b) SMR moderado o bajo, pero que justifica el reembolso por la solidaridad nacional; c) SMR insuficiente (SMRI o Servicio médico rendido no es suficiente) para justificar la atención comunitaria. La SMR de un medicamento se mide en un momento dado. Puede evolucionar con el tiempo y su evaluación puede cambiar, especialmente cuando se producen nuevos datos en los que se basa su apreciación, o cuando aparecen alternativas más efectivas (Haute Autorité de Santé, 2013).

apoyo a su segunda solicitud, el laboratorio presentó a la comisión los siguientes estudios adicionales:

- Un análisis por subgrupos de los datos de los dos estudios de fase III.
- Un estudio observacional de pacientes con EMRR tratados con alemtuzumab.
- Comparaciones indirectas (metaanálisis en red, y comparaciones de tratamientos mixtos) entre alemtuzumab y otros medicamentos modificadores de enfermedad.

Se presentaron además datos de seguimiento de pacientes que formaron los estudios de fase II y III publicados en resúmenes y abstractos para posters de congresos, los cuales no fueron mencionados ni considerados para la evaluación.

Tras la evaluación, el reporte final de recomendación del Comité de Transparencia de la HAS, estableció que la documentación presentada por el laboratorio en su segunda solicitud no contiene información nueva o diferente sobre la eficacia y seguridad de alemtuzumab.

Con respecto a los resultados de los ensayos recabados de la primera solicitud, la HAS recuerda que los potenciales sesgos en la metodología de los mismos, requieren precaución en cuanto a la interpretación de los resultados de eficacia. Con respecto a los resultados de tolerancia, la administración del producto induce una inmunodeficiencia severa y expone al paciente a riesgos identificados de reacciones a la infusión, trastornos autoinmunes (trastornos de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmune, nefropatías) e infecciones graves, y con posibles riesgos de citopenias y tumores malignos.

Con respecto a los nuevos análisis por subgrupos proporcionados en la nueva solicitud, la HAS concluye que los resultados obtenidos son únicamente exploratorios debido a la naturaleza *post-hoc*⁶ de las comparaciones. Estos análisis no tienen en cuenta la multiplicidad de pruebas estadísticas llevadas a cabo, lo cual aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas por azar. Adicionalmente, los subgrupos no encajan necesariamente con la indicación de tratamiento como segunda o tercera línea: no hay un reporte de la naturaleza incapacitante de los ataques como formas graves de la enfermedad activa. Tampoco está clara la definición utilizada para calificar las formas muy activas de la enfermedad.

Con respecto a los datos de comparaciones indirectos (metaanálisis y comparaciones de tratamientos mixtos), la HAS reporta que su validez no está garantizada teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas de la revisión sistemática y problemas de transitividad que existieron en el metaanálisis. Este metaanálisis de red sugiere una cierta superioridad de alemtuzumab con respecto al interferón, pero no establece cual es la eficacia relativa de alemtuzumab en comparación con tratamientos de segunda o tercera línea. No se presentaron comparaciones directas de alemtuzumab versus otros

⁶ Los análisis post-hoc son un tipo de análisis en donde las hipótesis evaluadas no son definidas a priori, sino después de haber observado la data.

tratamientos activos indicados en formas graves muy activas o de rápida evolución de EMRR.

Así, tras la revisión de la evidencia presentada, la Comisión de Transparencia de la HAS concluye que el SMR de alemtuzumab es moderado solo en pacientes con EMRR grave, definida por la aparición de dos o más episodios incapacitantes en un año, asociados con actividad inflamatoria en la resonancia magnética cerebral (una o más lesiones producidas después de la inyección de gadolinio), a pesar del tratamiento de 1ra o 2da línea. El beneficio real de alemtuzumab es insuficiente para justificar el apoyo de la solidaridad nacional en las otras formas de EM afectadas por la indicación. En ausencia de datos comparativos versus tratamiento activo en formas graves de EMRR, la HAS concluye que alemtuzumab no proporciona un valor clínico añadido⁷ (ASMR V, por sus siglas en francés) en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La recomendación final de la HAS, es de subvencionar alemtuzumab en hospitales únicamente para pacientes con tipos severos de EMRR, definida por la presencia de dos o más episodios de relapso debilitantes durante el transcurso de un año, asociados a actividad inflamatoria evidenciados en RM (una o más lesiones incrementadas después de una inyección de gadolinium) y falla terapéutica a tratamientos en primera y segunda línea. La HAS no recomienda la subvención de alemtuzumab para su uso en otras indicaciones menos específicas, como las indicaciones de la autorización comercial en la etiqueta del producto.

Scottish Medicines Consortium (SMC), 2014 – “alemtuzumab, 12mg concentrate for solution for infusion (Lemtrada®)”

Este documento provisto por el Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) realizó una evaluación de alemtuzumab para su uso en Escocia para la indicación de uso en pacientes con EMRR con enfermedad activa definida por imágenes o signos clínicos.

La evidencia tomada en cuenta para esta evaluación fueron el ensayo clínico fase II CAMMS223 y los dos ensayos clínicos fase III, CARE-MS I y CARE-MS II, descritos anteriormente. Adicionalmente el laboratorio fabricante presentó un estudio de seguimiento (CAMMS03409), un metaanálisis, un análisis de tratamientos mixtos y un modelo económico de costo-efectividad.

Con respecto a la evidencia clínica de eficacia en pacientes *naïve* (e.g., sin tratamiento previo), la SMC describió a profundidad los resultados del ensayo fase II y el CARE-MS-I, los cuales también se describen en la ETS de NICE 2014. Con respecto a la evidencia clínica de eficacia en pacientes tratados previamente, se derivaron los resultados del

⁷ El valor clínico añadido (ASMR) corresponde al progreso terapéutico de un medicamento. Dependiendo de la evaluación, se han definido varios niveles de ASMR: a) ASMR I mayor; b) ASMR II importante; c) ASMR III moderado; d) ASMR IV menor; e) ASMR V inexistente o falta de progreso terapéutico. El nivel de ASMR tiene como fin establecer el precio de un medicamento reembolsable por la solidaridad nacional (Haute Autorité de Santé, 2013).

CARE-MS-II, los cuales volvemos a mencionar brevemente. El desenlace coprimario fue la tasa de recaída y discapacidad acumulada a los seis meses, definido al igual que en CARE-MS I. Para este desenlace primario, se obtuvo que el 35 % (n = 147/426) de los pacientes tuvo una recaída en el grupo de alemtuzumab 12 mg en comparación con el 51 % (104/202) de los pacientes en el grupo de interferón beta-1a durante los dos años de duración del estudio (HR 0.51; IC 95 % [0.39 a 0.65]). Para el desenlace secundario, se obtuvo una menor proporción de paciente con tiempo de acumulación sostenida de discapacidad a los seis meses en el grupo de alemtuzumab 12 mg (13 %, n = 54/426) que en el grupo de interferón beta-1a (20 %, n = 40/202) y una reducción de riesgo a favor de alemtuzumab 12 mg (HR 0.58; IC 95 % [0.38 – 0.87]). El estudio de seguimiento tuvo como finalidad examinar la eficacia y seguridad a largo plazo de alemtuzumab en pacientes que participaron en cualquiera de los tres ensayos descritos anteriormente. El estudio comenzó en agosto de 2009 y se culminó en febrero de 2016. A la fecha en que se realizó la ETS de SMC, aún no se había publicado el estudio de seguimiento completo por lo que sólo se describen los resultados hasta tres años de seguimiento.

Con respecto a la evidencia de seguridad, se extraen los resultados de los ensayos clínicos CAMMS223 hasta el CARE-MS II y se reportan a continuación:

Desenlaces de seguridad:

Infecciones

- CAMMS223: para todos los eventos por infección, el grupo de alemtuzumab 12 mg tuvo incidencia del 65.7 % (71/108), frente al comparador interferón beta-1a con un 46.7 % (50/202).
- CARE-MS-I: para todos los eventos por infección, el grupo de alemtuzumab 12 mg tuvo mayor incidencia con un 67 % (253/376) que interferón beta-1a con un 45 % (85/187).
- CARE-MS-II: para todos los eventos por infección, el grupo de alemtuzumab 12 mg tuvo incidencia del 77 % (334/435), frente al comparador interferón beta-1a con un 66 % (134/202).

Trastornos tiroideos

- CAMMS223: para todos los eventos de trastornos tiroideos se reportó 25.9 % (28/108) para alemtuzumab 12 mg, versus 6 % en el grupo de interferón beta-1a con un 2.8 % (3/107) para interferón beta-1a.
- CARE-MS-I: para todos los eventos de trastornos tiroideos se reportó 18 % (68/376) para alemtuzumab 12 mg versus 6 % (12/187) para interferón beta-1a.
- CARE MS-II: para todos los eventos de trastornos tiroideos se reportó 16 % (69/435) para alemtuzumab 12 mg versus 5 % (10/202) para interferón beta-1a.

Trastornos autoinmunes

- CAMMS223: PTI fue reportada en dos pacientes en alemtuzumab a dosis de 12 mg, frente a un paciente en el grupo de interferón.
- CARE-MS-I: eventos adversos serios se reportaron en cinco pacientes (1 %) para alemtuzumab 12 mg frente a ningún paciente para interferón beta-1a; de los cinco pacientes, tres eventos fueron PTI y dos agranulocitosis.
- CARE-MS-II: eventos adversos serios se reportaron en tres pacientes (1 %) para alemtuzumab 12 mg, frente a ningún paciente para interferón beta-1a; de los ocho pacientes en ambas dosis de alemtuzumab, cinco desarrollaron PTI, un paciente con trombocitopenia, uno anemia y neutropenia febril.

La SMC menciona que, según los resultados de seguridad de los ensayos clínicos, las reacciones adversas más importantes para alemtuzumab son trastornos autoinmunes (incluidos los trastornos de la tiroides como PTI, nefropatías y otras citopenias), reacciones asociadas a la infusión e infecciones. Los resultados ponderados del MA evidenciaron que los trastornos tiroideos se reportaron con mayor frecuencia para alemtuzumab 12 mg que para interferón beta-1a (17 % versus 5.2 %). Durante toda la duración de los ensayos desde el CAMMS223 hasta el CARE-MS II (48 meses), la incidencia estimada de trastornos tiroideos para el grupo de alemtuzumab fue del 36 %. Los más comunes de este tipo fueron hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, requiriendo algunos de ellos intervención quirúrgica. Asimismo, la enfermedad de PTI se reportó con más frecuencia en pacientes tratados con alemtuzumab que con interferón beta-1a: en pacientes recibiendo alemtuzumab, la PTI ocurrió en el 1.9 % (n=2) en CAMMS2233, 0.8 % (n=3) en CARE-MS I y 0.7 % (n=3) en CARE-MS II, en comparación con 0.9 % (n=1) para interferón beta-1a en los tres ensayos. Uno de los pacientes del grupo de alemtuzumab, murió a consecuencia de PTI. Se reportó además agranulocitosis durante CARE-MS I que ocurrió en dos pacientes (0.5 %) del grupo de alemtuzumab 12mg más ninguno para el grupo de interferón beta-1a. Finalmente, la data de eventos de seguridad combinada según el MA presentado, mostró que se reportaron nefropatías en cinco pacientes (0.4 %) en el grupo de pacientes que recibieron alemtuzumab 12 mg. Los resultados ponderados del MA mostraron que hubo mayor frecuencia de infecciones en el grupo de alemtuzumab 12 mg (71%) que en interferón beta-1a (53 %), de los cuales la mayoría no fueron serios. Las infecciones más comúnmente reportadas en CARE-MS I y CARE-MS II fueron nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior y herpes. Al evaluar el metaanálisis de los tres ensayos, la SMC recalca que existieron diferencias en las características basales en las poblaciones de pacientes en términos de tratamiento previo y el momento del diagnóstico con EM. Por lo tanto, la SMC considera que la validez de los resultados de estos estudios es incierta.

La SMC reconoce la eficacia clínica de alemtuzumab sobre interferón beta-1a presentada por los ensayos clínicos CAMMS223, CARE-MS-I y CARE-MS-II frente a su comparador interferón beta-1a. Se observó que, debido a la incapacidad de cegar los grupos de tratamiento, los tres estudios fueron *rater-blinded*, una condición en la que ambos

pacientes e investigadores médicos son conscientes de la distribución de los grupos de intervención, y sólo lo evaluadores del desenlace están ciegos. Así, estos ensayos podrían considerarse, asimismo, como etiqueta abierta. La SMC notó que esta condición sería una potencial fuente de sesgo y es notorio que además hubo una tasa mayor de abandono del estudio en los grupos de interferón beta en comparación al grupo de alemtuzumab.

El laboratorio fabricante solicitó a SMC que considere el uso de alemtuzumab en el escenario de segunda línea, como una alternativa al igual que fingolimod o natalizumab. En el escenario de tratamientos de primera línea, solicitó que se considere como una alternativa al igual que interferón beta o glatiramer acetato. La SMC consideró que interferón beta es un comparador adecuado para evaluar su uso como primera línea, más no para el posicionamiento propuesto por el laboratorio como alternativa al fingolimod o al natalizumab. Esto se debe a que no hay evidencia directa que haya comparado alemtuzumab con fingolimod o al natalizumab. Tampoco hay evidencia de su comparación con acetato de glatiramer.

La SMC también opinó acerca de la comparación de tratamientos mixtos (MTC, por sus siglas en inglés) presentada por el fabricante; se trató de una evaluación entre alemtuzumab y otros tratamientos modificadores de enfermedad usados en EMRR para los desenlaces de tasa de recaída anual, discapacidad anual acumulada a los tres meses de tratamiento y el HR de discontinuación del tratamiento. El MTC estuvo bien realizado en general según SMC, sin embargo, el desenlace de discontinuación del tratamiento mostró gran heterogeneidad entre los estudios en comparación a los otros desenlaces, por lo que los resultados con respecto a este desenlace son inciertos.

La SMC también reporta que debido a que no hay comparaciones directas entre alemtuzumab y fingolimod o natalizumab, el laboratorio presentó un análisis por subgrupos del caso base de MTC en pacientes que serían elegibles para fingolimod o natalizumab en el sistema de salud escocés. Sin embargo, este análisis contó con una serie de limitaciones importantes según la revisión de la SMC. Ellos mencionan específicamente, que no hubo una descripción de los criterios de selección para los estudios incluidos, y que los subgrupos no fueron definidos con exactitud en todos los estudios debido a las variaciones en el reporte de las características basales de los grupos (e.g.: datos de resonancia magnética). Por lo tanto, se usaron diferentes criterios para seleccionar las subpoblaciones y el tamaño de muestra no fue reportado para todos los estudios incluidos. Adicionalmente, la SMC menciona que los intervalos de los resultados fueron muy amplios, por lo que las comparaciones con los resultados del caso base son de validez incierta. Debido las limitaciones para identificar los subgrupos relevantes y la incertidumbre que se menciona que existe en la estimación e interpretación de los resultados, la SMC consideró que la eficacia de alemtuzumab en pacientes que serían elegibles para el tratamiento con fingolimod o natalizumab es desconocida.

Así, no queda claro el posicionamiento de alemtuzumab en el algoritmo de alternativas de elección para el manejo actual de EMRR según la SMC. La evidencia clínica mostró mayor eficacia de alemtuzumab en comparación con interferón beta-1a en pacientes sin tratamiento previo para los desenlaces de tasa de recaída, más no hubo mayor eficacia para el desenlace de discapacidad acumulada, cuyo resultado fue estadísticamente no significativo en el estudio de fase III. La evidencia en pacientes previamente tratados es limitada en términos de la elección de un comparador adecuado ya que el ensayo fase III CARE MS-II en pacientes tratados previamente, se eligió a interferón beta-1a como comparador, a pesar que la mayoría de pacientes incluidos en el estudio ya había fallado previamente a este mismo medicamento.

Por lo tanto, los expertos clínicos consultados por SMC indicaron que alemtuzumab podría usarse únicamente como un tratamiento de segunda o tercera línea, o en pacientes con alta actividad enfermedad. A pesar que tener un curso de tratamiento corto, los pacientes deben ser monitoreados por un período de cuatro años después de la última infusión de alemtuzumab debido a los riesgos de eventos adversos severos. Los pacientes tratados con alemtuzumab deben recibir la tarjeta de alerta del paciente y la guía del paciente y estar informado sobre dichos riesgos.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2017 – “Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report”

El Instituto de Revisiones Clínicas y Económicas (ICER, por sus siglas en inglés), realizó en el 2017 un metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) de todas las terapias modificadoras de enfermedad existentes en el mercado en sus diferentes presentaciones para el tratamiento de EM en general, incluyendo alemtuzumab.

Según el reporte de resultados, alemtuzumab, natalizumab y ocrelizumab reportaron la mayor reducción en riesgo absoluto (aproximadamente 70 % de reducción en comparación con el placebo). Fingolimod, daclizumab, rituximab y dimetilfumarato fueron los más efectivos (reducción del 47 % al 54 %). Los interferones, acetato de glatiramer 20 mg y teriflunomida fueron menos efectivos (reducción del 17 % al 37 %). Sin embargo, los intervalos creíbles de estas estimaciones al 95 % (el equivalente bayesiano de los intervalos de confianza) se superpusieron, lo cual sugiere que no hay diferencias estadísticamente significativas dentro de los tres conjuntos de fármacos. Sin embargo, cabe mencionar que los efectos calculados por este NMA se basan en múltiples comparaciones indirectas entre inmunomoduladores, y entre inmunomoduladores y placebo. Para el fin del presente dictamen, los únicos resultados válidos para la pregunta PICO de interés, son las comparaciones directas entre alemtuzumab e interferón beta-1a, proporcionadas por los tres ensayos mencionados anteriormente, por lo que sólo se extraerán estos resultados individuales descritos anteriormente en las ETS mencionadas.

Cabe mencionar que se menciona la advertencia *boxed warning*⁸ para eventos de seguridad mayores para alemtuzumab, en la que se describen riesgos de padecer eventos autoinmunes graves (a veces fatales), como PTI, reacciones a la infusión potencialmente mortales, aumento de riesgo de tumores malignos, reacciones a la infusión (92 %), erupción cutánea (53 %), linfopenia (99,9 %). Este medicamento está disponible únicamente bajo indicación de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgo (REMS, por sus siglas en inglés)⁹.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015 – “CDEC Final Recommendation. Alemtuzumab (Lemtrada – Genzyme Canada). Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis”

El Comité Canadiense de Expertos en Fármacos (CDEC, por sus siglas en inglés) realizó una revisión ETS para la evaluación de inclusión de alemtuzumab en la lista de medicamentos subvencionados por el gobierno canadiense. La evidencia considerada para esta evaluación fue (únicamente) el estudio CARE-MS-II. Adicionalmente, la CDEC realizó un análisis de costo-utilidad el cual mostró que hubo variabilidad sustancial en el cálculo de la razón incremental de costo-utilidad para la evaluación farmacoeconómica. La CDEC concluyó que una reducción del precio incrementaría la probabilidad que alemtuzumab sea una alternativa costo-efectiva para interferón beta-1a.

Bajo esos argumentos, la CDEC recomienda incluir alemtuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR, con una enfermedad activa definida por características clínicas y de imagen, que han tenido una respuesta inadecuada al interferón beta u otras terapias modificadoras de la enfermedad.

La inclusión está condicionada al cumplimiento de los siguientes criterios:

- Al menos dos ataques (primer episodio o recaída) en los dos años anteriores, con al menos un ataque en el año anterior.
- Al menos una recaída durante al menos seis meses de interferón-beta o acetato de glatiramer en los últimos 10 años.
- Una puntuación de la Escala de Estatus de Discapacidad Expandida de Kurtzke (EDSS) de cinco o menos.
- Reducción o descuento en el precio actual.
- Financiamiento limitado a dos años de terapia (es decir, ocho dosis, dos cursos de tratamiento).
- Prescripción por un especialista con experiencia en el tratamiento de la EM.

⁸ *Boxed Warning* es un tipo de advertencia infringida por la FDA, la cual aparece en la etiqueta del medicamento y cuyo fin es advertir de riesgos serios que ponen en riesgo la vida del paciente. Fuente: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm075096.pdf>

⁹ Las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) son programas de seguridad de medicamentos que la FDA puede exigir para ciertos medicamentos con graves problemas de seguridad y así ayudar a garantizar que los beneficios del medicamento superen sus riesgos. Fuente: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/REMS/default.htm>

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Tramacere et al., 2015 – “Inmunomodulators and immunosuppressants for remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis”

Esta RS tuvo el objetivo de comparar el beneficio y la aceptabilidad (como desenlaces de interés) de varios agentes inmunomoduladores e inmunoglobulinas para el tratamiento de personas con EMRR y proporcionar una clasificación de estos tratamientos según el beneficio clínico que brindan y la tolerancia medida en eventos adversos.

Se incluyeron todos los ECA publicados hasta setiembre del 2014, que hayan estudiado uno o más agentes inmunomoduladores o inmunosupresores empleados en EMRR para su comparación en un NMA con placebo y otros agentes activos. También se incluyeron ensayos en los cuales la asignación al azar o la ocultación de la asignación adecuada no estaba clara y los que se consideraron estudios abiertos tomando en cuenta en la calidad de estos estudios. Se excluyeron los ECA no aleatorizados y con seguimiento menor o igual a seis meses ya que estos ensayos midieron resultados a clínicamente no-relevantes a muy corto plazo.

Se incluyeron participantes de 18 años de edad o mayores con un diagnóstico de EMSS definido por los criterios de diagnóstico Poser (Poser 1983) o McDonald (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011) independientemente del grado de discapacidad y duración de la enfermedad. Las intervenciones incluyeron todos los inmunomoduladores o inmunosupresores, pero excluyendo los siguientes: (i) tratamientos combinados; (ii) ensayos en los que se administró un régimen farmacológico comparado con un régimen diferente del mismo medicamento sin otro agente activo o placebo como brazo de control; (iii) tratamientos no farmacológicos; e (iv) medicamentos de venta sin receta médica.

Los ECA incluidos evaluaron uno o más de las siguientes intervenciones farmacológicas como monoterapia, en comparación con placebo o a otro agente activo: interferón beta1b, interferón beta-1a, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, alemtuzumab, interferón pegilado beta-1a, daclizumab, laquinimod, azatioprina e inmunoglobulinas. Se incluyeron los regímenes según lo definido en los estudios primarios, independientemente de la dosis.

Los desenlaces primarios se estimaron en términos de efectos relativos de beneficio clínico y aceptabilidad (tolerabilidad). El beneficio clínico consideró dos aspectos: recaídas y empeoramiento de la discapacidad. Las recaídas se midieron según la proporción de participantes que experimentaron nuevas recaídas durante 12, 24 o 36 meses después de la aleatorización o al final del estudio. Una recaída se define como síntomas recientemente desarrollados o recientemente empeorados de disfunción neurológica que duran al menos 24 horas, y que ocurren en ausencia de fiebre u otra enfermedad aguda y separadas en el tiempo de cualquier episodio previo por más de 30 días (McDonald 2001; Polman 2005). El empeoramiento de la discapacidad se midió según la proporción de participantes que experimenta empeoramiento durante 24 o 36

meses después de la aleatorización o al final del estudio. El empeoramiento se define como el aumento de al menos un punto en la escala de discapacidad EDSS o un aumento de 0.5 puntos si el puntaje de base del paciente fue mayor o igual a 5.5, y confirmado por evaluaciones neurológicas separadas por al menos un intervalo de al menos seis meses libres de episodios. El empeoramiento de la discapacidad confirmada después de solo tres meses de seguimiento se considera un desenlace sustituto de la discapacidad incesante. Por lo tanto, la escala EDSS es una medida común de la discapacidad en EM y usada para medir el empeoramiento de la discapacidad en pacientes ensayos para EM. La aceptabilidad fue un desenlace evaluado como discontinuación debido a eventos adversos y medidos por el número de participantes que abandonaron el estudio durante las primeras 12, 24 o 36 horas después de la aleatorización o al final del estudio. Como desenlaces secundarios se consideró el número total de eventos adversos serios.

El efecto del tratamiento, a través de un metaanálisis por pares, fue estimado según los efectos del tratamiento de las intervenciones competidoras utilizando la relación de riesgo (RR) con intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) para cada resultado en cada momento en el tiempo.

Se identificaron 415 artículos a través de la estrategia de búsqueda (en las bases de datos CENTRAL n=10, MEDLINE n=131, EMBASE n=254, CINAHL n=2, y registros de ensayos clínicos n=18). Se excluyeron 356 artículos sobre la base de resúmenes que no se consideraron pertinentes. Finalmente se seleccionan 39 artículos.

De los 39 artículos seleccionados, se observó que los ensayos CAMMS223 hasta el CARE-MS II se encontraban incluidos. Sin embargo, cabe mencionar que los efectos calculados por este NMA se basan en múltiples comparaciones indirectas entre inmunomoduladores, inmunosupresores y placebo para el tratamiento de EMRR. Para el fin del presente dictamen, los únicos resultados válidos para la pregunta PICO de interés, son las comparaciones directas entre alemtuzumab e interferón beta-1a, proporcionadas por los tres ensayos mencionados anteriormente. Estos resultados han sido descritos anteriormente en las ETS mencionadas.

Zhang et al., 2017 – “Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis.”

El objetivo de esta RS fue comparar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de alemtuzumab frente a interferón beta-1a para el manejo de pacientes con EMRR para la prevención de actividad de la enfermedad.

Se incluyeron ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados, excluyendo estudios no controlados, no aleatorizados y quasi-aleatorizados. La población a incluir constituyó pacientes con EMRR que cumplen con los criterios Poser o McDonald. Se excluyeron pacientes con enfermedad progresiva en cursos, tratamiento previo para EM (sin contar corticoesteroides), terapia inmunosupresora previa, terapia investigativa y trastorno autoinmune clínicamente significativo distinto a EM. Para las intervenciones de

inclusión se consideraron como intervención experimental a alemtuzumab intravenoso 12 mg por día o 24 mg por día en cinco días consecutivos durante el primer mes y en tres días consecutivos en los meses 12 y 24. Como intervención de control se consideró a interferón beta-1a subcutáneo 22 mg o 44 mg tres veces por semana o intramuscular interferón beta-1a 30 mg una vez a la semana.

Los desenlaces primarios de eficacia fueron definidos de dos maneras. La primera definición incluye el número de participantes que experimentaron al menos una recaída en los siguientes 24 a 36 meses. La recaída se definió como síntomas neurológicos pre-existentes que se presenten nuevamente o síntomas de empeoramiento, sin fiebre, que duraron 48 horas o más y que fueron acompañados por un cambio en la escala EDSS mostrada por un médico evaluador. Para la confirmación de la recaída fue necesario un cambio en comparación con la línea de base: aumento en la EDSS total en 0.5 puntos; o un aumento de al menos un punto en dos escalas que midan algún sistema funcional, o de al menos dos puntos en una escala que mida algún sistema funcional. La segunda definición incluye el número de participantes cuya enfermedad haya progresado a los 24 o 36 meses. La progresión se definió como un aumento de al menos 1.5 puntos en la escala EDSS para pacientes con puntaje de línea de base de 0; de al menos 1 punto en caso de pacientes con puntaje de línea de base de al menos 1.0 o más; y de al menos 0.5 puntos para pacientes con puntaje de línea de base de 5.5 o más sostenida durante seis meses.

El desenlace de seguridad se definió únicamente como el número de participantes con al menos un evento adverso incluyendo eventos adversos serios. Los desenlaces secundarios incluyeron a) un cambio en el puntaje promedio de la escala EDSS a partir de la línea de base a los 24 y 36 meses; b) el número de participantes con lesiones nuevas t2-hiperintensas evidenciadas en la resonancia magnética a los 24 y 36 meses; c) el número de pacientes experimentando discontinuación del tratamiento causado por eventos adversos.

Tras la búsqueda y selección de estudios se incluyeron los tres ensayos clínicos evaluados anteriormente por otras ETS y RS (n = 1694), los ensayos CAMMS223, CARE-MS I y CARE-MS II. La descripción de los resultados primarios de eficacia de estos estudios ha sido detallada previamente en la evaluación realizada por NICE, HAS, y SMC, por lo que no será descrita nuevamente. Se detallarán los resultados de los desenlaces definidos como secundarios.

Desenlaces primarios:

Número de participantes que experimentaron al menos una recaída en los siguientes 24 a 36 meses:

- 24 meses: diferencia significativa a favor de alemtuzumab 12 mg (RR 0.62, IC 95% 0.53 a 0.72).

- 36 meses: diferencia significativa a favor de alemtuzumab 12mg (RR 0.53, IC 95% 0.35 a 0.80).
- Total: (RR 0.60, IC 95% 0.52 a 0.70).

Número de participantes cuya enfermedad haya progresado a los 24 o 36 meses:

- 24 meses: diferencia significativa a favor de alemtuzumab 12 mg (RR 0.68, IC 95% 0.50 a 0.92).
- 36 meses: diferencia significativa a favor de alemtuzumab 12 mg (RR 0.33, IC 95% 0.16 a 0.70).
- Total: (RR 0.60, IC 95% 0.45 a 0.79), sin heterogeneidad significativa ($I^2 = 37 \%$).

Número de participantes con al menos un evento adverso incluyendo eventos adversos serios:

Grupo de alemtuzumab 1163/1188 (98 %) de los pacientes experimentaron cualquier evento adverso y en el grupo de interferón beta-1a 470/496 (95 %), siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente no significativa (RR 1.03, IC 95 % 0.97 a 1.08). En el grupo de alemtuzumab 35/1188 (19.8 %) de los pacientes experimentaron eventos adversos serios y 94/496 (19.2 %) pacientes en el grupo de interferón beta-1a, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente no significativa (RR 1.03, IC 95 % 0.83 a 4.54).

Desenlaces secundarios

Cambio promedio (*Mean difference* o MD) en la puntuación EDSS desde el inicio hasta los 24 y 36 meses:

Los tres ensayos reportaron sus resultados como cambios en la puntuación promedio a partir de la línea de base en la EDSS a los 24 y 36 meses para los tres estudios CAMMS223, CARE-MS I y CARE-MS II.

- 24 meses CARE-MS I Y CARE-MS II: diferencia estadísticamente no significativa entre alemtuzumab 12 mg e interferón beta-1a (MD -0.20, IC 95 % -0.60 a 0.20) y heterogeneidad significativa $P = 0.004$, $I^2 = 88 \%$).
- 36 meses: diferencia significativa a favor de alemtuzumab 12 mg (MD -0.70, IC 95% -1.04 a -0.36; $I^2 = 88 \%$, $P = 0.0003$), y diferencia significativa a favor de alemtuzumab 24 mg (MD -0.83, IC 95 % CI -1.17 to -0.49).

Número de participantes con nuevas lesiones T2-hiperintensas en imágenes de resonancia magnética a los 24 y 36 meses:

Este desenlace se reportó sólo en CARE-MS-I y CARE-MS-II. Se encontró diferencia significativa a favor de alemtuzumab 12 mg a los 24 meses (RR 0.75, IC 95 % 0.61 a 0.93), sin heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 73 \%$).

Número de pacientes que abandonaron el tratamiento por eventos adversos:

Los tres ensayos reportaron datos para este desenlace.

- 24 meses: diferencia estadísticamente significativa a favor de alemtuzumab 12mg (RR 0.33, IC 95 % CI 0.19 a 0.56), sin presentar heterogeneidad entre los estudios (P = 0.50, I²=0).
- 36 meses: diferencia no-significativa entre los grupos (RR 0.16, IC 95 % 0.04 a 0.67).

V. DISCUSIÓN

La EMRR es una enfermedad neurológica autoinmune crónica que produce un alto impacto en la calidad de vida personal, social y sanitaria por su tendencia a producir discapacidad en el paciente que la padece. De los tratamientos disponibles para el manejo de EMRR a nivel mundial, los medicamentos modificadores de enfermedad tienen el objetivo de prevenir o posponer la discapacidad a largo plazo. De acuerdo a las recomendaciones internacionales, el interferón beta (1a o 1b) es un tratamiento de primera línea para el manejo de esta enfermedad gracias a su buen perfil de eficacia (reducción de frecuencia de recaídas del 30 %, disminución de la gravedad de las recidivas clínicas, número de hospitalizaciones y prolongación del intervalo libre de enfermedad) y seguridad (síndrome pseudogripal y reacciones locales en el punto de inyección y la frecuencia varía entre el 22 % y 96 % de los casos).

En el 2017, el IETSI aprobó el uso de interferón beta-1a por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud, como alternativa para pacientes con EMRR que hayan recibido interferón beta -1b subcutáneo y hayan presentado eventos adversos en el lugar de aplicación, pero sin presentar pérdida de respuesta al tratamiento. La pregunta PICO de interés del presente dictamen, expone una población de pacientes tratada previamente con interferón beta-1a pero que sí ha presentado pérdida de respuesta al tratamiento o falla terapéutica a su uso. Adicionalmente, esta población de pacientes propuesta ha sido tratada con el medicamento modificador de enfermedad natalizumab por más de dos años, lo cual pone al paciente en alto riesgo de desarrollar LMP y no tributario a recibir fingolimod. Por lo tanto, las opciones terapéuticas restantes son escasas, siendo alemtuzumab una alternativa de tratamiento para dicha población. Por lo tanto, la presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia encontrada a la fecha, en la que se evaluó la eficacia y seguridad de alemtuzumab en pacientes con EMRR y falla a dos líneas terapéuticas modificadoras de enfermedad como lo son interferón beta-1a y natalizumab.

Tras la búsqueda, no se seleccionaron guías de práctica clínica que cumplan con los criterios de inclusión para la evaluación y descripción de la evidencia. Las guías encontradas a la fecha no contienen recomendaciones acerca del uso de alemtuzumab. Se estipula que la fecha de publicación de las guías existentes es anterior a la autorización comercial de alemtuzumab para la indicación de uso en pacientes con EMRR en diciembre del 2014.

De las ETS encontradas se seleccionaron cinco grupos evaluadores importantes a nivel internacional (HAS, SMC, NICE, CADTH, ICER), los cuales recomendaron el uso de alemtuzumab bajo criterios similares. La evidencia sobre la que se basan todas las ETS son los estudios CAMMS223, CARE-MS-I, CARE-MS-II, estudios de seguimiento (e.g. CAMMS223 2008), metaanálisis y análisis de comparaciones mixtas presentadas a los grupos evaluadores por el laboratorio fabricante para la solicitud de aprobación de uso del medicamento en indicaciones específicas. Con respecto a los resultados de eficacia,

queda claro que todas las ETS y RS reconocen que existe una diferencia estadísticamente significativa en eficacia de alemtuzumab en comparación con interferón beta-1a para los desenlaces primarios de discapacidad acumulada y tasa de recaídas, por lo que alemtuzumab ha sido un tratamiento recomendado y aprobado por los grandes grupos evaluadores a nivel internacional. Sin embargo, es relevante mencionar que cada ETS señaló importantes limitaciones a considerar en los estudios presentados acerca de los resultados de eficacia y seguridad, incluso en un escenario de segunda o tercera línea.

La ETS realizada por el grupo NICE considera únicamente la eficacia clínica y costo-efectividad del uso de alemtuzumab. El comité de NICE mencionó en primer lugar que no existen ensayos que comparen directamente alemtuzumab con natalizumab o fingolimod, por lo que no es posible establecer una verdadera superioridad de un medicamento sobre otro. La eficacia evaluada en los análisis por subgrupos no fue robusta, y las comparaciones de tratamiento mixto requirieron una serie de enlaces que comparan alemtuzumab con natalizumab o fingolimod de manera indirecta, adicionalmente al hecho que los subgrupos fueron definidos de manera diferente en cada ensayo. NICE concluyó entonces que alemtuzumab sería al menos tan eficaz como tratamientos alternativos como fingolimod y natalizumab para las personas con EMRR muy activa a pesar del tratamiento con interferón beta y de rápida evolución. NICE agregó que existe incertidumbre con respecto a la efectividad de alemtuzumab a largo plazo, ya que la progresión de la enfermedad excede la duración de los estudios de seguimiento de los ensayos clínicos. Por esta razón, NICE concluyó que, para algunos pacientes, alemtuzumab podría no proporcionar un efecto duradero a largo plazo y podrían requerirse otros tratamientos adicionales. Finalmente, en un análisis de costo-efectividad, NICE recomienda el uso de alemtuzumab como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, es importante recalcar que el modelo de costo-efectividad empleado por NICE para el sistema de salud del Reino Unido, puede no ser de válido para EsSalud en el contexto peruano, dadas las diferencias en costos de atención, infraestructura, insumos etc.

La ETS realizada por la SMC de Escocia indicó que no queda claro el posicionamiento de alemtuzumab en el algoritmo de alternativas de elección para el manejo actual de EMRR. A pesar que reconoce que existe eficacia clínica de alemtuzumab 12 mg frente a interferón beta-1a, la SMC enfatizó la gravedad de los eventos adversos serios que produce el tratamiento con alemtuzumab, los cuales se producen en mayor frecuencia en comparación con interferón además de ser clínicamente relevantes (e.g. trastornos autoinmunes incluidos los trastornos de la tiroides como púrpura trombocitopénica inmune, nefropatías y otras citopenias, reacciones asociadas a la infusión e infecciones). Adicionalmente la SMC recalcó la condición de etiqueta abierta del estudio, lo cual involucra una potencial fuente de sesgo y una tasa mayor de abandono del estudio en los grupos de interferón beta en comparación al grupo de alemtuzumab. La SMC coincidió con la ETS de NICE, en establecer que no hay evidencia directa que haya comparado alemtuzumab con fingolimod, natalizumab o acetato de glatiramer, todas alternativas de

primera línea. Asimismo, la SMC señaló que hubo limitaciones con respecto a los análisis MTC y por subgrupos presentados por lo que la estimación e interpretación de los resultados de eficacia de alemtuzumab es desconocida. Finalmente, en un análisis de costo-efectividad, SMC sí recomienda el uso de alemtuzumab como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, es importante recalcar que se desconocen las razones por las cuales se recomendó este tratamiento dadas las severas limitaciones que los mismos investigadores de SMC señalan en su ETS. Se podría añadir además que al igual que en la ETS de NICE, el modelo de costo-efectividad empleado para el sistema de salud escocés, puede no ser de válido para EsSalud en el contexto peruano.

En su ETS, la HAS de Francia recalca al igual que SMC, los potenciales sesgos en la metodología de los ensayos clínicos, y enfatiza que se requiere precaución en cuanto a la interpretación de los resultados de eficacia. Con respecto a los resultados de tolerancia, la administración del producto induce una inmunodeficiencia severa y expone al paciente a riesgos identificados de reacciones a la infusión, trastornos autoinmunes e infecciones graves, y posibles riesgos de citopenias mencionados anteriormente. Aquí también se evaluaron los estudios por subgrupos proporcionados por el laboratorio, tras lo cual la HAS concluye que los resultados obtenidos son únicamente exploratorios debido a la naturaleza *post-hoc* de las comparaciones. Las comparaciones indirectas del meta-análisis y el estudio MTC contienen una serie de limitaciones metodológicas identificadas asimismo por SMC, con lo cual la HAS concluye que su validez no está garantizada y no queda claro cuál es la eficacia relativa de alemtuzumab en comparación con otros tratamientos de segunda o tercera línea. La Comisión de Transparencia de la HAS concluye que el beneficio real de alemtuzumab es moderado y solo aplicable el uso en pacientes con EMRR grave, definida por la aparición de dos o más episodios incapacitantes en un año, asociados con actividad inflamatoria en la resonancia magnética cerebral (una o más lesiones producidas después de la inyección de gadolinio), a pesar del tratamiento de 1ra o 2da línea. El beneficio real de alemtuzumab es insuficiente para justificar el apoyo de la solidaridad nacional francesa en las otras formas de SEP-RR afectadas por la indicación. En ausencia de datos comparativos de alemtuzumab versus otro tratamiento activo en formas graves de RRMS, la HAS concluye que alemtuzumab no proporciona un valor clínico añadido.

La penúltima ETS evaluada fue de la agencia canadiense CADTH. Ésta agencia recomendó el uso de alemtuzumab bajo criterios clínicos estrictos y sobre todo con la condición de que se realice un descuento o acuerdo financiero y con un financiamiento limitado a dos años de terapia (ocho dosis, dos cursos de tratamiento). Al reducir el costo del medicamento, la CDEC de Canadá concluyó que alemtuzumab podría volverse costo-efectivo para su sistema de salud bajo este escenario. La última ETS seleccionada fue elaborada por el instituto ICER, el cual realizó un metaanálisis en red que se basó en comparaciones indirectas y no recomendó a alemtuzumab por encima de otras tecnologías modificadoras de enfermedad.

Seguidamente, se seleccionaron tres RS (Tramacere et al., 2015, Riera et al., 2016 y Zhang et al., 2017) las cuales incluyeron los estudios evaluados por las ETS mencionadas. Zhang et al., y Riera et al., evaluaron el uso de alemtuzumab basándose únicamente en los ensayos CARE-MS-I, CARE-MS-II y CAMMS323, concluyendo en ambos que existe una diferencia significativa con respecto a la eficacia de alemtuzumab sobre interferón beta-1a. La RS de Tramacere et al., 2015 realizó un NMA que evaluó múltiples comparaciones indirectas entre inmunomoduladores, inmunosupresores y placebo para el tratamiento de EMRR. Entre estas comparaciones, los únicos resultados válidos para la pregunta PICO de interés, son las comparaciones directas entre alemtuzumab e interferón beta-1a, proporcionadas por los tres ensayos mencionados anteriormente.

Finalmente, el grupo evaluador del IETSI, revisó brevemente los ensayos CARE-MS-I, CARE-MS-II y CAMMS323 individualmente a manera de corroboración de la información proporcionada por las ETS y RS evaluadas. Es de notar que se observaron diferencias entre las características basales de cada grupo de comparación, sin embargo, no se reportaron los valores p de significancia estadística. En los ensayos CAMMS223 y CARE-MS II, se empleó un análisis por-protocolo, mientras que en CARE-MS I el análisis estadístico fue por intención a tratar. Esto puede haber originado potenciales sesgos debido a que el análisis por protocolo incluye a pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión establecidos a priori o que no han recibido un tratamiento previo tal como se especificó en el protocolo. Asimismo, se observó un gran riesgo de sesgo en el diseño *rater-blinded* de los tres ensayos clínicos. En este tipo de diseño, sólo los evaluadores del desenlace son ciegos a la distribución de la intervención, más no los pacientes e investigadores. Así, estos ensayos son considerados como etiqueta abierta. Los desenlaces primarios de tasa de recaída y discapacidad acumulada, constituyen desenlaces muy subjetivos, según la definición de los ensayos clínicos, al estar sujetos a sesgo del observador. Este riesgo de sesgo aumenta al tener un estudio que no fue diseñado como doble ciego, lo cual implica que los efectos calculados para los mismos desenlaces de eficacia pueden ser más pequeños que lo reportado y por ende en la realidad, existir una diferencia mucho menor entre los grupos de comparación que lo reportado.

Un aspecto clave a discutir es la seguridad del medicamento en el balance riesgo beneficio. Se desconoce las razones por las cuales los estudios fallaron en definir lo que es un evento adverso serio, por lo que se empleará la definición provista por la FDA (un evento adverso se define como cualquier experiencia no deseada asociada al uso del medicamento en el paciente). Este tipo de eventos se vuelve serio cuando pone al paciente en cualquiera de las siguientes condiciones: muerte, situación que amenaza la vida, hospitalización inicial o prolongada, discapacidad o daño permanente, anomalía congénita o defecto de nacimiento, requerimiento de intervención para prevenir discapacidad o daño permanente y otros eventos serios¹⁰. Los eventos de seguridad

¹⁰ El evento puede dañar al paciente y puede requerir intervención quirúrgica o médica (farmacológica) para prevenir uno de los desenlaces mencionados anteriormente. Algunos ejemplos incluyen broncoespasmos alérgicos, discrasias sanguíneas serias o

reportados en los ensayos clínicos en mayor frecuencia (2 o 3 veces más recuente) para el grupo de alemtuzumab que, en el grupo de interferón, tales como trastornos tiroideos, trastornos del sistema linfático y sanguíneo e infecciones graves, califican como eventos adversos serios que ponen en riesgo la vida del paciente e involucran hospitalización e intervenciones médicas adicionales después del tratamiento con alemtuzumab. Esto no sólo significaría un deterioro de la calidad de vida del paciente, sino que además involucraría un costo adicional a la institución que podría no haber sido considerado, por ejemplo, en los modelos de costo-efectividad de las ETS en países extranjeros. Poniendo la frecuencia de dichos eventos adversos con alemtuzumab en un contexto clínico real, se toma la proporción calculada por la SMC la cual señala que durante toda la duración de los ensayos desde el CAMMS223 hasta el término del CARE-MS II (48 meses), la incidencia estimada de trastornos tiroideos para el grupo de alemtuzumab fue del 36%. Esta cifra coincide con la estimación de la frecuencia de eventos adversos serios expresada por la opinión de expertos en la autoría del presente dictamen, la cual estimó que este tipo de eventos se observan en aproximadamente 30 % - 40 % de los pacientes en el Perú. Adicionalmente a la frecuencia, tanto la SMC como la FDA advierten que, a pesar que tener un curso de tratamiento corto, los pacientes deben ser monitoreados por un período de cuatro años después de la última infusión de alemtuzumab debido a los riesgos de eventos adversos serios. Los pacientes tratados con alemtuzumab deben recibir la tarjeta de alerta del paciente, la guía del paciente y firmar un consentimiento informado acerca de dichos riesgos que significan recibir dicho tratamiento.

Finalmente, cabe mencionar que la autorización comercial de alemtuzumab fue inicialmente rechazada por la FDA en diciembre del 2013. El laboratorio fabricante Genzyme presentó los ensayos clínicos fase II y III CAMMS223, CARE-MS I, y CARE-MS II para la solicitud de indicación de uso para el manejo de EMRR. En la evaluación de la solicitud, la FDA declaró que la evidencia presentada, no constituye estudios adecuadamente controlados que demuestren que los beneficios clínicos de alemtuzumab superan los eventos adversos serios, por lo que la propuesta fue rechazada. Ante la negativa, el laboratorio reconoció que el argumento principal para el rechazo fue el diseño abierto de los estudios, por lo que, en el transcurso del año 2014, presentaron una apelación incluyendo información adicional de análisis de eficacia que a la fecha aún es desconocida. En noviembre del 2014, la FDA revirtió su decisión, aprobando alemtuzumab para EMRR tras el rechazo inicial. Cabe resaltar que las observaciones realizadas inicialmente acerca del diseño de los ensayos clínicos (e.g. riesgo de sesgo por ser de etiqueta abierta), no fueron levantadas y se desconoce la naturaleza de los estudios adicionales presentados. Actualmente alemtuzumab se encuentra aprobada por la FDA e incluye una advertencia de seguridad (*Boxed Warning*) por eventos adversos serios, “a veces fatales como condiciones autoinmunes, de reacciones serias que pueden amenazar la vida y que pueden causar un riesgo incrementado de malignidades incluyendo cáncer de tiroides, melanoma y trastornos tiroideos”.

ataques cerebrovasculares o convulsiones que requieran atención por emergencia, así como desarrollo de dependencia o abuso de sustancias.

Así, dados los argumentos expuestos, se puede concluir que hay incertidumbre en el balance neto con relación al riesgo/beneficio para el uso de alemtuzumab en la población de pacientes con EMRR y que han recibido previamente interferón beta-1a y natalizumab. Adicionalmente, alemtuzumab significaría una inversión mayor para EsSalud (el costo por los dos ciclos de tratamiento por paciente es de aproximadamente 300 mil soles), lo que se traduce en un perfil riesgo-beneficio poco ventajoso para nuestro sistema de salud. La inversión de recursos en esta tecnología significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías que sí tienen un claro perfil de costo-oportunidad para la población. En consecuencia, dada la incertidumbre con respecto al beneficio neto de uso de alemtuzumab en pacientes con EMRR y falla a interferón beta-1a y natalizumab, el presente dictamen concluye que no hay argumentos técnicos que respalden el uso de alemtuzumab.

VII. CONCLUSIONES

- Se seleccionaron cinco ETS de los grupos internacionales Haute Autorité de la Santé (HAS) 2016, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014, National Institute for Health and Excellence Care (NICE) 2014, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 e Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2017. Las recomendaciones en las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) se basan en dos ensayos clínicos fase III CARE-MS I y CARE-MS II y uno de fase II CAMMS223, en los cuales se evaluó alemtuzumab frente a interferón beta-1a. Las ETS evaluadas emitieron sus recomendaciones favorables hacia el uso de alemtuzumab como terapia de segunda línea basados principalmente en la evidencia presentada de eficacia por dichos ensayos clínicos.
- La eficacia reportada en los ensayos clínicos corresponde a una reducción de la tasa de recaída a favor de alemtuzumab 12 mg en un 69 % (RR 0.31, IC 95% [0,18 - 0,52]; $p < 0.001$) frente a interferón beta-1a para el ensayo fase II CAMMS223. En el ensayo fase III CARE-MS-I se reportó una mejora estadísticamente significativa del 54.9 % en favor de alemtuzumab 12 mg frente a interferón beta-1a (RR 0.45, IC 95 % [0.32 a 0.63]; $p < 0.0001$). Para el ensayo CARE-MS II la mejora estadísticamente significativa del 49.4 % fue a favor de alemtuzumab 12 mg frente a interferón beta-1a con un RR 0.51, IC 95 % [0.39 - 0.65]; $p < 0.0001$.
- Para el desenlace de discapacidad acumulada a los seis meses el resultado fue favorable para el grupo de alemtuzumab 12 mg en comparación con interferón beta-1a, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (HR 0.25, IC 95 % [0.11 - 0.57]; $p < 0.001$) en CAMMS223. Para CARE-MS I, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de comparación alemtuzumab (8 %) e interferón beta -1a (11,1 %), (HR 0.70; IC 95% [0,4 - 1,23]; $p = 0.22$). Finalmente, en CARE-MS II se observó una mejora estadísticamente significativa del 42 % a favor de alemtuzumab 12 mg frente a interferón beta-1a con un HR 0.58; IC 95 % [0.38 – 0.87]; $p = 0.008$.
- Sin embargo, se observó un gran riesgo de sesgo en el diseño *rater-blinded* de los tres ensayos clínicos; estos ensayos son considerados como etiqueta abierta. Los desenlaces primarios de tasa de recaída y discapacidad acumulada, constituyen desenlaces muy subjetivos, sujetos a sesgo, el cual aumenta al tener un estudio que no fue diseñado como doble ciego. Así, los efectos calculados para los desenlaces de eficacia pueden ser más pequeños que lo reportado y por ende en la realidad, existir una diferencia mucho menor entre los grupos de comparación.
- Se desconocen las razones por las cuales las ETS recomiendan el tratamiento con alemtuzumab dadas las severas limitaciones que los mismos investigadores de cada grupo señalan en sus ETS. Los modelos de costo-efectividad empleados para

cada sistema de salud, puede no ser de válido para EsSalud en el contexto peruano.

- Adicionalmente se evaluaron tres RS, las cuales también basaron sus cálculos en los mismos ensayos clínicos de las ETS. La RS de Tramacere et al., 2015 incluyó un NMA, cuyos resultados fueron inciertos para la comparación entre alemtuzumab y otros agentes modificadores de enfermedad como natalizumab, debido a que las comparaciones realizadas fueron indirectas y contaron con limitaciones metodológicas.
- Los eventos de seguridad reportados en los ensayos clínicos son de mayor frecuencia (2 o 3 veces más frecuente) para el grupo de alemtuzumab en comparación con interferón beta-1a, tales como trastornos tiroideos, trastornos del sistema linfático y sanguíneo e infecciones graves, califican como eventos adversos serios que ponen en riesgo la vida del paciente e involucran hospitalización e intervenciones médicas adicionales después del tratamiento con alemtuzumab.
- En un contexto clínico real, se estima que durante toda la duración de los ensayos clínicos desde el CAMMS223 hasta el término del CARE-MS II (48 meses), la incidencia estimada de trastornos tiroideos para el grupo de alemtuzumab fue del 36 %. Esta cifra coincide con la opinión de expertos, la cual estimó que las frecuencias de eventos adversos serios se observan en aproximadamente 30 % - 40 % de los pacientes en el Perú.
- Alemtuzumab significaría una inversión mayor para EsSalud, lo que se traduce en un perfil costo-oportunidad poco ventajoso para nuestro sistema de salud. La inversión de recursos en esta tecnología significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías que sí tienen un claro perfil de costo-oportunidad para la población. En consecuencia, dada la incertidumbre con respecto al balance neto de riesgo-beneficio de alemtuzumab en pacientes con EMRR y falla a interferón beta-1a y natalizumab, el presente dictamen concluye que no hay argumentos técnicos que respalden el uso de alemtuzumab en la población de interés.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad altamente activa que hayan recibido tratamiento previo con interferón beta-1a (en falla) y natalizumab.

VIII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III, de buena calidad metodológica que aporte información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente con enfermedad altamente activa que hayan recibido tratamiento previo con interferón beta-1a (en falla) y natalizumab.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (18 de Junio de 2015). *CDEC Final Recommendation. Alemtuzumab (Lemtrada – Genzyme Canada). Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. Obtenido de <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwir6-uX4rTZAhUJu1MKHW3GDjYQFggkMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.cadth.ca%2Fsite%2Fdefault%2Ffiles%2Fcdr%2Fcomplete%2Fcdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf&usg=AOvVa>

Haute Autorité de la Santé. (6 de Julio de 2016). *LEMTRADA (alemtuzumab), immunosuppresseur sélectif*. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de Commission de la Transparence, Avis: alemtuzumab. Lemtrada 12mg, solution a diluer pour perfusion: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14394_LEMTRADA_PIC_INS_Avis3_CT14394.pdf

Haute Autorité de Santé. (16 de Abril de 2013). *Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR)*. Obtenido de https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). (6 de Marzo de 2017). *Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report*. Obtenido de https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiByJXj4bTZAhUCvFMKHbGqCssQFggpMAA&url=https%3A%2F%2Ficer-review.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2016%2F08%2FCTAF_MS_Final_Report_030617.pdf&usg=AOvVaw3g7Vyepl_jYdA5QL0E

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). (Mayo de 2017). *Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias*. Obtenido de Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_023_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (8 de October de 2014). *Multiple sclerosis in adults. management*. Obtenido de Clinical guideline: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>

National Institute for Health and Care Excellence. (s.f.). *Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis*. Obtenido de Technology appraisal guidance : [nice.org.uk/guidance/ta312](https://www.nice.org.uk/guidance/ta312)

National Multiple Sclerosis Society. (s.f.). *Relapsing-remitting MS (RRMS)*. Obtenido de <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>

Olek, M. J. (12 de Diciembre de 2017). *UpToDate*. Obtenido de Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults: <https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults>

Ruck, T., Bittner, S., Wiendl, H., & Meuth, S. (2015). Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Science*, 16, págs. 16414-16439.

Scottish Medicines Consortium. (7 de Julio de 2014). *alemtuzumab, 12mg concentrate for solution for infusión (Lemtrada®)*. Obtenido de https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwifpPCf4bTZAhXR2VMKHVkjAZwQFgg8MAM&url=https%3A%2F%2Fwww.scottishmedicines.org.uk%2Ffiles%2Fadvice%2Falemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_f

U.S. Food and Drug Administration. (Octubre de 2011). *Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format*. Recuperado el Febrero de 2017, de <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/REMS/default.htm>

U.S. Food and Drug Administration. (Febrero de 2017). *Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)*. Obtenido de <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/REMS/default.htm>

World Health Organization (WHO). (2008). *Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008*. Obtenido de http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf