



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

## **INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

**Condición de Salud:** Esclerosis Múltiple

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Alemtuzumab, Ocrelizumab, Fampridina, Teriflunomida, Dimetilfumarato

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley N° 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Esclerosis Múltiple.  
Santiago, MINSAL 2017.

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

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
4. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Evaluación Económica.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	11
Alemtuzumab.....	11
Ocrelizumab .....	11
Fampridina .....	12
Teriflunomida.....	12
Dimetilfumarato.....	13
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	14
Pertinencia de la indicación .....	14
Seguridad .....	14
Umbral .....	15
Disponibilidad del Fondo .....	15
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	16
Resultados de la búsqueda de evidencia .....	16
Resumen de resultados.....	18
Consideraciones adicionales .....	25
10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	26
Resultados y descripción de la evidencia encontrada .....	26
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	33
Acuerdos de riesgo compartido .....	33
Precio Máximo Industrial .....	34
Impacto Presupuestario .....	35
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	37

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	39
Repercusiones Éticas.....	39
Repercusiones Sociales .....	39
Repercusiones Jurídicas .....	39
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	42
14. CONCLUSIÓN .....	43
REFERENCIAS .....	44
ANEXO SEGURIDAD .....	46
Alemtuzumab .....	46
Teriflunomida.....	48
Dimetilfumarato.....	54
Ocrelizumab .....	58



## ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### **1. SOLICITUD**

Alemtuzumab, Ocrelizumab, Fampridina, Teriflunomida, Dimetilfumarato.

### **2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Esclerosis múltiple, remitente, recurrente. Esclerosis múltiple primaria progresiva. Esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha.

### **3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Alemtuzumab, Ocrelizumab, Fampridina, Teriflunomida, Dimetilfumarato.

## 4. RESUMEN EJECUTIVO

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

### **Eficacia de los tratamientos**

Se extrajo la evidencia de 2 revisiones sistemáticas que reportan 3 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) para teriflunomida y dimetilfumarato. Adicionalmente, se incluyó información de 1 y 5 ECAs para el tratamiento de alemtuzumab y ocrelizumab, respectivamente.

Teriflunomida logra un mayor número de pacientes con ausencia de brotes a los 12 meses. En cuanto a la progresión de la discapacidad asociada a la enfermedad, teriflunomida probablemente no es mejor que placebo para disminuir el número de pacientes libres de progresión de la discapacidad a 2 años.

Alemtuzumab probablemente logra un menor número de pacientes con brotes a los 2 años, en comparación a Interferón B, mientras que los pacientes que reciben dimetilfumarato tienen una menor probabilidad de tener brotes que los pacientes tratados con placebo.

Ocrelizumab para la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP), se compara contra placebo y no se encuentran efectos relevantes en la mayor parte de outcomes (pacientes con confirmación de progresión, SF-36), salvo en indicadores específicos como el número de lesiones activas en T2 ó el volumen cerebral. Para pacientes con EMRR al compararse con Interferón beta-1, se evidencia una reducción de la progresión confirmada a la semana 12, 24 y 96, y reduce la tasa anualizada de brotes a la semana 96. Finalmente, en pacientes con EMRR al comparar ocrelizumab versus placebo, éste podría reducir el número de pacientes con brotes a la semana 24.

### **Evaluación Económica**

En cuanto a la discordancia de los estudios revisados se logra establecer que dependiendo de la perspectiva tomada en cuenta para el dimetilfumarato, se establece la efectividad o no del tratamiento, dependiendo esto también de los tratamientos que se les compare. Donde sí existe consenso es que comparando el dimetilfumarato con acetato de glatiramer, el primero es costo-efectivo. En cuanto a ocrelizumab, ambas investigaciones encontradas, desde la perspectiva del

pagador, consideran que este tratamiento es costo-efectivo. Por último, teriflunomida fue costo-efectivo para una investigación realizada en Finlandia desde la perspectiva del pagador.

En cuanto a las recomendaciones de agencias, se aprecia que: alemtuzumab y dimetilfumarato tienden a ser recomendados, no así teriflunomide. Ocrelizumab al momento se encuentra en análisis por las agencias.

En cuanto al análisis presupuestal, se encontró que los costos de los mismos para la esclerosis múltiple remitente recurrente, en 1ª línea, serían de un nivel muy alto en relación al fondo disponible. En cuando a la esclerosis múltiple primaria progresiva, el impacto de ocrelizumab para el año 2018 es de MM\$4.440. Además, se realizó una comparación de cuál sería el impacto diferencial en esclerosis múltiple remitente recurrente en 2ª línea, en comparación por lo ya cubierto por la ley, de incluir Ocrelizumab o Alemtuzumab.

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe red GES y red conformada y funcionando del primer decreto de la Ley Ricarte Soto para esta patología. No obstante, pueden existir ciertas limitaciones principalmente en apoyo diagnóstico y profesionales de apoyo.

**Tabla resumen de la evaluación de los tratamientos solicitados**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Esclerosis Múltiple	Alemtuzumab (Remitente Recurrente Refractaria)	Sí	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Esclerosis Múltiple	Dimetilfumarato (Remitente Recurrente en 1ra línea)	Sí	No favorable	Análisis Económico	Impacto presupuestario sobrepasa disponibilidad presupuestaria
Esclerosis Múltiple	Ocrelizumab (Primaria Progresiva)	Sí	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Esclerosis Múltiple	Ocrelizumab (Remitente Recurrente Refractaria)	Sí	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Esclerosis Múltiple	Teriflunomida (Remitente Recurrente en 1ra línea)	Sí	No favorable	Análisis Económico	Impacto presupuestario sobrepasa disponibilidad presupuestaria
Esclerosis Múltiple	Fampridina	No			No supera umbral de alto costo

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

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

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

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

En Chile no se dispone de información epidemiológica con representatividad nacional. Un estudio de captura y recaptura realizado en la Región de Magallanes, señala una prevalencia de EM de 13,4 por 100.000 [IC95% 10,5-16,3] con una mediana de edad del diagnóstico de 27 años (media 28 años, rango 11-52); el 67% correspondieron a mujeres. Otro estudio realizado en la ciudad de Santiago, reportó una prevalencia de 11,7 por 100.000 habitantes (publicación original no disponibles) (1).

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

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

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

Basados en el curso de la enfermedad, se pueden distinguir 4 categorías principales (2):

- Remitente, recurrente (EMRR): es la forma más común, que puede afectar hasta el 85% de los pacientes. Está marcada por brotes (recidivas o exacerbaciones) de los síntomas, seguidos por períodos de remisión.
- Secundaria progresiva: puede desarrollarse en algunos pacientes con enfermedad recidivante-remitente. El curso de la enfermedad continúa empeorando con o sin períodos de remisión de la gravedad de los síntomas.
- Primaria progresiva (EMPP): esta forma puede afectar a aproximadamente al 10% de los pacientes. Los síntomas continúan empeorando gradualmente desde el principio. No hay recaídas o remisiones. Esta forma de es más resistente a los fármacos típicamente usados para tratar la enfermedad.
- Progresiva: corresponde a una forma poco frecuente de la enfermedad que afecta a menos del 5% de los pacientes. Es progresivo desde el principio, con brotes intermitentes de empeoramiento de los síntomas a lo largo del camino. No hay períodos de remisión.

## 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

No existe cura para esta enfermedad. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas y ayudar a la persona a valerse por sí mismo por el mayor tiempo posible. Durante los últimos años se han desarrollado y están disponibles tratamientos farmacológicos que incluyen interferón beta, glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab y mitoxantrona entre otros que se encuentran en fase de desarrollo (3).

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



## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

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

### **Alemtuzumab**

#### **Registro e Indicación**

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

#### **Presentaciones**

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

#### **Laboratorio**

Laboratorio Genzyme Chile Limitada.

#### **Posología**

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

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

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

### **Ocrelizumab**

#### **Registro e Indicación**

Ocrelizumab se encuentra en estado de evaluación en el ISP. Sin embargo, cuenta con aprobación en el FDA para pacientes con recaídas y formas progresivas primarias de EM.

#### **Presentaciones**

Solución inyectable de 300mg/10mL.

#### **Laboratorio**

Roche Chile.

#### **Posología**

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

## **Fampridina**

### **Registro e Indicación**

Fampridina está indicado para la mejora sintomática de la capacidad de caminar en pacientes adultos con EM que han demostrado mejoras después de 8 semanas de tratamiento.

### **Presentaciones**

Comprimidos de liberación 10mg.

### **Laboratorio**

Ascend  
Tecnofarma  
Recalcine  
Biogen

### **Posología**

La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg, dos veces al día, cada 12 horas.

## **Teriflunomida**

### **Registro e Indicación**

Teriflunomida está indicado para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de EM a fin de reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y demorar la acumulación de la discapacidad física.

### **Presentaciones**

Comprimidos recubiertos de 14mg (F-20176/13, F-21687/15).

### **Laboratorio**

Genzyme Chile  
Recalcine

### **Posología**

14mg/día



## **Dimetilfumarato**

### **Registro e Indicación**

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

### **Presentaciones**

Comprimidos con recubrimiento entérico de 120 y 240mg (F-21323/14, F-21324/14).

### **Laboratorio**

Tecfidera® de Biogen Chile.

### **Posología**

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa a la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

Alemtuzumab se encuentra registrado e indicado en el ISP para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa.

Ocrelizumab se encuentra en proceso de evaluación en el ISP, y fue aprobado por la FDA en marzo del 2017 con indicación para pacientes con EMPP o EMRR.

Teriflunomida se encuentra registrado e indicado en el ISP para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de EM.

Fampridina se encuentra registrado e indicado en el ISP para pacientes adultos con EM.

Dimetilfumarato se encuentra registrado e indicado en el ISP para pacientes adultos con EMRR.

De acuerdo a esto, alemtuzumab, ocrelizumab, teriflunomida, fampridina y dimetilfumarato cumplen con el criterio de pertinencia de la indicación.

### **Seguridad**

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de las tecnologías en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro de estos tratamientos del mercado.

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

A pesar de ésto, alemtuzumab, ocrelizumab, teriflunomida, fampridina y dimetilfumarato cumplen con el criterio de seguridad.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento. En el caso de ocrelizumab, se expone la información de seguridad emitida por la FDA.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

### **Umbral**

Utilizando una posología de 12 mg. por día durante 5 días consecutivos de alemtuzumab, se obtuvo un costo por paciente al año es de \$52.324.415, lo que supera el umbral de alto costo.

En el caso de teriflunomida, se utilizó una posología de 14 mg una vez por día durante todo el año. Con esto, se obtuvo un costo por paciente al año de \$8.970.365, lo que supera el umbral de alto costo.

Para fampridina, ocupando el precio de venta al público, se consideró una posología de 10 mg 2 veces por día. Con ésto, se obtiene un costo por paciente al año de \$1.945.176, lo que **no supera el umbral de alto costo.**

En dimetilfumarato, usando una posología de 120 mg 2 veces por día, incrementando hasta 240 mg 2 veces al día. Con ésto, se obtiene un costo por paciente al año de \$12.412.451, lo que supera el umbral de alto costo.

Por último, para ocrelizumab considerando una posología de 300 mg cada 2 semanas, seguido de 600 mg cada 6 meses, se obtiene un costo de \$17.861.244, lo que supera el umbral de alto costo.

Con ésto, alemtuzumab, teriflunomida, dimetilfumarato y ocrelizumab cumplen con el criterio de umbral. En cambio, fampridina no cumple con este criterio.

### **Disponibilidad del Fondo**

Alemtuzumab y ocrelizumab cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatar un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de alemtuzumab, dimetilfumarato, teriflunomida y ocrelizumab en pacientes con EMRR y EMPP, de acuerdo a las indicaciones aprobadas para cada uno de ellos.

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Una revisión sistemática realizó una búsqueda de evidencia de Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) que compararan la efectividad de la teriflunomida (dosis de 7 ó 14 mg/día), asociada o no a interferón beta con placebo u otros medicamentos modificadores del curso de la enfermedad (4). En la búsqueda de evidencia realizada en esta revisión sistemática sólo fueron seleccionados dos ensayos clínicos que cumplieran con los requisitos de búsqueda y sólo uno de ellos (TEMPO) comparó la teriflunomida con placebo. El estudio TEMPO es un ECA doble ciego que comparó la efectividad de teriflunomida (dosis de 7 ó 14 mg/día) con placebo en 1.088 pacientes con EM que fueron seguidos por un total de 108 semanas (5).

Para dimetilfumarato se encontró una revisión sistemática del año 2014 (6), que incluyó 2 ECAs fase III: DEFINE y CONFIRM. El estudio DEFINE incluyó un total de 1.234 pacientes y el CONFIRM incluyó un total de 1.417 pacientes en total. Ambos estudios compararon la efectividad de dimetilfumarato en dosis de 240 mg comparado con placebo. El outcome primario medido en ambos estudios fue el número de pacientes que presentaron una recaída luego de 24 meses de tratamiento.

En el caso de alemtuzumab no se identificaron revisiones sistemáticas por lo que se realizó búsqueda de estudios primarios. Se encontró un ECA (7), que incluyó 667 pacientes en total. Se randomizó a una razón de 2:1. Este estudio no comparó alemtuzumab con placebo, ya que se consideró no éticamente correcto la comparación de un fármaco de segunda línea versus placebo al tratarse de pacientes refractarios al tratamiento de primera línea. El objetivo de este estudio fue medir la efectividad y seguridad del alemtuzumab en pacientes refractarios a primera línea de tratamiento, por lo que el grupo control fueron pacientes en tratamiento con INFB.

Por su parte, en el caso de ocrelizumab existen estudios primarios publicados a principios de 2017 (8,9). Estos estudios primarios gatillaron la aprobación por parte de la FDA de la indicación de ocrelizumab para el tratamiento de la EMPP y la EMRR. Debido a su reciente publicación, no se encontraron revisiones sistemáticas que incluyeran estos ensayos, por esta razón se analizaron 4 ECAs existentes sobre ocrelizumab.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia.	<p>Existe evidencia abundante en la literatura respecto del tratamiento de la EMRR. Adicionalmente, para el caso de ocrelizumab se indica para el tratamiento de la EMPP.</p> <p>Se extrajeron los datos de 1 revisión sistemática y un Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA) para teriflunomida (4), 1 revisión sistemática para dimetilfumarato (6) con 2 ECAs y 2651 pacientes en total. Para alemtuzumab se incluyó información de 1 ECA (7) con 667 pacientes.</p> <p>En el caso de ocrelizumab se extrajo la información de 4 ECAs que consideraron en conjunto 2.497 pacientes (8–10).</p>
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	<p>Los estudios incluyeron información de pacientes con EMRR en primera (dimetilfumarato, teriflunomida) y segunda línea (alemtuzumab, ocrelizumab).</p> <p>Adicionalmente, se incluyó información de pacientes con EMPP (ocrelizumab).</p>
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<p>Las intervenciones incluidas en los estudios fueron ocrelizumab (600 mg cada 24 semanas), teriflunomida 7 ó 14 mg/día, Alemtuzumab 12 mg, dimetilfumarato 240 mg 2 veces por día.</p> <p>Cabe destacar que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre dimetilfumarato 240 mg 3 ó 2 veces por día, ni entre alemtuzumab 12 mg y alemtuzumab 24 mg.</p> <p>Los estudios compararon la eficacia de estos tratamientos contra placebo e interferón B.</p>
Qué tipo de desenlaces se midieron	<p>Los estudios midieron desenlaces relevantes para la evaluación de la enfermedad: Brotes a los 2 años, cambio en la escala EDSS (Escala expandida del estatus de discapacidad) en 6 meses, pacientes con ausencia de brotes a los 12 meses, pacientes libres de progresión de discapacidad a los 2 años, y calidad de vida SF-36.</p>
Financiamiento de los estudios	<p>Algunos de los estudios incluidos fueron financiados Genzyme (Sanofi), Bayer Schering Pharma, Biogen Idec., Sanofi-Aventis, Hoffman-La Roche, entre otros.</p>

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; EDSS (Escala expandida del estatus de discapacidad). ECA: Estudio controlado aleatorizado.

## Resumen de resultados

### Teriflunomida

Un meta análisis de los estudios TEMSO y TOWER (11), (2251 participantes) demostró que 667 de cada 1000 pacientes tratados con teriflunomida no presentarán brotes y que 551 de cada 1.000 pacientes no tratados no presentarán brotes a los 12 meses, lo que refleja un aumento de 116 pacientes que no presentarán brotes al ser tratados con teriflunomida, en comparación a no recibir este tratamiento. En términos relativos, demostró un 21% más de probabilidades de no tener brotes en aquellos pacientes tratados con teriflunomida en comparación al placebo (RR 1.21, IC95% 1.13 – 1.31). (Ver tabla 2).

Tabla 2. Resumen de evidencia para teriflunomida en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin teriflunomida 7 ó 14 mg/día.	Con teriflunomida 7 ó 14 mg/día.	Diferencia		
Número de pacientes con ausencia de brotes a los 12 meses	RR 1.21 (1.13 a 1.31)  Nº de participantes : 2251 (2 ECAs)	551 ptes cada 1000	667 ptes cada 1000 (623 a 722)	116 ptes más cada 1000 (21% más de probabilidades)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Teriflunomida logra un mayor número de pacientes con ausencia de brotes a los 12 meses.
Pacientes libres de progresión de la discapacidad a los 2 años	RR 1.01 (0.95 a 1.08)  Nº de participantes: 1165 (1 ECA)	804 ptes cada 1000	812 ptes cada 1000 (764 a 868)	8 ptes más cada 1000 (1% más de probabilidad )	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Teriflunomida probablemente e no es mejor que placebo para disminuir los pacientes libres de progresión de la discapacidad a 2 años.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin teriflunomida está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos. CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado;						
a. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)						

### Alemtuzumab

Se observó que 345 de cada 1.000 pacientes en tratamiento van a tener al menos un brote en 24 meses, mientras que 515 de cada 1.000 pacientes en tratamiento con INFB van a tener un brote. Esto significa una disminución de 170 pacientes menos cada 1.000 tratados que harán un brote en 24 meses de seguimiento. En términos relativos, se observó que alemtuzumab disminuye 33% el riesgo de hacer un brote en comparación con interferón B (RR 0.67, IC 95%, 0.56 a 0.81). Además, se observó que al usar alemtuzumab, la escala EDSS disminuye 0,17 puntos, en comparación a usar interferón B. (de -0.29 a -0.05). (Ver tabla 3)

Tabla 3. Resumen de evidencia para alemtuzumab en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios )	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Con Interferón beta	Con alemtuzumab 12mg	Diferencia		
Brotos a los 2 años	RR 0.67 (0.56 a 0.81)  Nº de participantes : 628 (1 ECAs)	515 ptes cada 1000	345 ptes cada 1000 (288 a 417)	170 ptes menos cada 1000 (33% menos de probabilidad)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Alemtuzumab probablemente logra un menor número de pacientes con brotes a los 2 años en comparación con interferón.
Cambio en la escala EDSS en 6 meses	NA  628 (1 ECA)	NA	El cambio promedio en la escala EDSS fue de -0.17. (-0.29 a -0.05)	N	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Alemtuzumab probablemente no genera diferencia importante en comparación a interferón B en cuando al cambio de escala de EDSS.
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).                      La escala Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) es un método de cuantificación de la discapacidad en esclerosis múltiple y va de 0 a 10.                      El riesgo sin alemtuzumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos                      CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica</p>						
<p>a. Estudio incluido con riesgo de sesgo</p>						

### Dimetilfumarato

El meta análisis que incluyó 2 ECAs, con un total de 1.543 pacientes dio como resultado que 72 de cada 1.000 pacientes en tratamiento con dimetilfumarato va a recaer al menos 1 vez en 2 años de tratamiento, mientras que 113 de cada 1.000 pacientes en tratamiento con placebo o nada tendrán una recaída en el mismo periodo. Ésto significa una disminución de 41 pacientes de cada 1.000 que presentarían un brote en un periodo de 24 meses si recibieran dimetilfumarato en comparación a no hacer nada. En términos relativos, se observó que el riesgo de presentar al menos un brote en 2 años de seguimiento, disminuye en un 36% al recibir Dimetilfumarato, comparado con placebo (RR 0.64, IC 95%, 0.47 a 0.89). (Ver tabla 4)

Tabla 4. Resumen de evidencia para dimetilfumarato en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios )	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Con placebo	Con dimetilfumarato 240 mg 2 veces por día	Diferencia		
Brotos a los 2 años	RR 0.64 (0.47 a 0.89)  Nº de participantes: 1543 (2 ECA)	113 ptes cada 1000	72 ptes cada 1000 (53 a 100)	41 ptes menos de cada 1000 (36% menos probable)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con dimetilfumarato logra un menor número de pacientes con brotes a los 2 años, en comparación con placebo.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin dimetilfumarato está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo ; ECA: Ensayo controlado aleatorizado						

### Ocrelizumab

En el caso de EMPP, se cuenta con 1 ECA con 731 pacientes. Se compara ocrelizumab versus placebo, y no se encuentran efectos relevantes en la mayor parte de outcomes (pacientes con confirmación de progresión, SF-36), salvo en indicadores específicos como el número de lesiones activas en T2 ó el volumen cerebral (Tabla 5).

Tabla 5. Resumen de evidencia para Ocrelizumab versus placebo en pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.

Resultado Nº de participantes (Estudios )	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Ocrelizumab	Con Ocrelizumab	Diferencia		
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 12 Nº de participantes: 731 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0,84 (0,68 a 1,02)	39,3%	33,0% (26,8 a 40,1)	6.3% menos (12,6 menos a 0,8 más )	⊕⊕○○ BAJA a,b	Ocrelizumab podría hacer poca o ninguna diferencia en la progresión confirmada de la enfermedad a la semana 12.
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 24 Nº de participantes : 731 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0,83 (0,67 a 1,03)	35.7%	29,6% (23,9 a 36,7)	6.1% menos (11,8 menos a 1,1 más )	⊕⊕○○ BAJA a,b	Ocrelizumab podría hacer poca o ninguna diferencia en la progresión confirmada de la enfermedad a la semana 24
Cambio en componente física SF-36 desde el inicio hasta la semana 120 semanas Nº de participantes : 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	-	La media cambio en componente física SF-36 desde el inicio hasta la semana 120 semanas era 0	-	MD 0,38 más alto. (1,2 menor a 1,96 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO a	Ocrelizumab probablemente hace poca o ninguna diferencia en el componente físico del cuestionario SF-36

<p>Cambio porcentual promedio en el rendimiento de la prueba de caminata de 25 pies desde el inicio a la semana 120 Nº de participantes: 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	<p>Ocrelizumab: 38,9% (488 pacientes) Placebo: 55,1% (244 pacientes) Reducción relativa: 29,3% (-1,6 a 51,5)</p>			<p>⊕⊕○○ BAJA a,b</p>	<p>La intervención podría hacer poco o ninguna diferencia respecto del rendimiento en la prueba de caminata de 25 pies.</p>	
<p>Media geométrica ajustada del número de lesiones activas en T2 a la semana 120 Nº de participantes: 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	-	<p>La media geométrica ajustada del número de lesiones activas en T2 a la semana 120 era 0.</p>	-	<p>MD 10,8 menor (13,73 menor a 7,87 menor)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO a</p>	<p>Ocrelizumab probablemente reduce el número de lesiones activas en t2 a la semana 120.</p>
<p>Cambio porcentual promedio del volumen cerebral desde la semana 24 a la 120 Nº de participantes: 732 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	-	<p>El cambio porcentual promedio del volumen cerebral desde la semana 24 a la 120 era 0.</p>	-	<p>MD 0,19 más alto. (0,01 más alto. a 0,37 más alto.)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO a</p>	<p>Ocrelizumab probablemente mejora ligeramente el volumen cerebral a la semana 120 de tratamiento.</p>
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%), se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin ocrelizumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos. CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media. a. Se observó un escape de pacientes mayor en el grupo placebo que en la intervención, sin entregar explicaciones para esta diferencia (sesgo de atrición). b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión).</p>						



Para pacientes con EMRR, los resultados de ocrelizumab son más auspiciosos en términos de efectividad al compararse con Interferón beta-1, contando con dos ECA que consideran 1.642 participantes, evidenciándose una reducción de la progresión confirmada a la semana 12, 24 y 96, y reduce la tasa anualizada de brotes a la semana 96 (Tabla 6). Finalmente, en pacientes con esclerosis múltiple recurrente, al comparar ocrelizumab versus placebo, éste podría reducir el número de pacientes con brotes a la semana 24 (Tabla 7).

Tabla 6. Resumen de evidencia para Ocrelizumab versus Interferón beta 1a en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente

Resultado Nº de participantes (Estudios )	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Ocrelizumab	Con Ocrelizumab	Diferencia		
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 12 Nº de participantes: 1.642 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0,66 (0,50 a 0,87)	13,6%	9,0% (6,8 a 11,9)	4.6% menos (6,8 menos a 1,8 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Ocrelizumab reduce el número de pacientes con progresión confirmada a la semana 12.
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 24 Nº de participantes: 1.642 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0,65 (0,47 a 0,90)	10,5%	6,8% (4,9 a 9,4)	3.7% menos (5,5 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Ocrelizumab reduce el número de pacientes con progresión confirmada a la semana 24.
Pacientes con progresión confirmada de la enfermedad a la semana 96 Nº de participantes: 1.520 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0,72 (0,66 a 0,78)	72,9%	52,5% (48,1 a 56,8)	20.4% menos (24,8 menos a 16 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Ocrelizumab reduce el número de pacientes con progresión confirmada a la semana 96.

Pacientes con al menos 1 brote a la semana 24 Nº de participantes: 109 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0,33 (0,09 a 1,14)	16,7%	5,5% (1,5 a 19,0)	11.2% menos (15,2 menos a 2,3 más )	⊕⊕⊕○ MODERADO a	Ocrelizumab probablemente hace poca o ninguna diferencia en el número de pacientes con algún brote a la semana 24.
Tasa anualizada de brotes a la semana 96 Nº de participantes: 1.656 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	2 estudios (OPERA I y OPERA II) Ocrelizumab: OPERA I: 0,16 (0,12 a 0,2) OPERA II: 0,16 (0,12 a 0,2) Interferón: OPERA I: 0,29 (0,24 a 0,34) OPERA II: 0,29 (0,23 a 0,35)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	Ocrelizumab reduce las tasas anualizadas de brotes a la semana 96.
Cambio en SF-36 componente físico a la semana 96 Nº de participantes: 1.656 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	-	La media cambio en SF-36 componente físico a la semana 96 era 0.	-	MD 0,93 más alto. (0,02 más alto. a 1,84 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Ocrelizumab mejora el puntaje del componente físico del cuestionario de calidad de vida SF-36
Puntaje MSFC a la semana 96 Nº de participantes: 1.656 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	-	La media puntaje MSFC a la semana 96 era 0.	-	MD 0,07 más alto. (0,01 más alto. a 0,14 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Ocrelizumab mejora levemente el puntaje en el score de funcionalidad de esclerosis múltiple
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).                      El riesgo sin ocrelizumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos                      CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media  <sup>a</sup> Tamaño de muestra pequeño (imprecisión).</p>						

Tabla 7. Resumen de evidencia para Ocrelizumab versus placebo en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Ocrelizumab	Con Ocrelizumab	Diferencia		
Pacientes con al menos 1 brote a la semana 24 Nº de participantes: 109 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0,18 (0,06 a 0,60)	29,6%	5,3% (1,8 a 17,8)	24.3% menos (27,9 menos a 11,9 menos)	⊕⊕○○ BAJA a,b	Ocrelizumab podría reducir el número de pacientes con al menos un brote a la semana 24.
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).                      El riesgo sin ocrelizumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos                      CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo  <sup>a</sup> Tamaño de muestra pequeño (imprecisión).  <sup>b</sup> Intervalo de confianza ancho (imprecisión).</p>						

### Consideraciones adicionales

Es importante destacar que los estudios reportados para dimetil fumarato compararon 2 esquemas de dosificación vs placebo, 240 mg 2 veces al día y 240 mg 3 veces por día. En sus resultados no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la efectividad del medicamento, por lo que la FDA aprobó la dosis más baja, es decir DF 240 mg 2 veces por día por vía oral. Situación similar se encontró con el tratamiento alemtuzumab. En este caso, la intervención fue alemtuzumab 12 mg y alemtuzumab 24 mg. Los resultados del estudio demostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos 2 esquemas de dosificación, por lo que se aprobó la menor dosis posible, es decir 12 mg.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos alemtuzumab, dimetilfumarato, teriflunomida, y ocrelizumab para el tratamiento de adultos con EM de acuerdo a la indicación de cada tratamiento (EMRR o EMPP).

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Se encontraron 20 publicaciones, de las cuales se reportaron 17 de ellas. Se descartaron 3 por no contener estudios de costo-efectividad de los tratamientos mencionados anteriormente. El detalle de los estudios, que van desde el año 2015 hasta el año 2017, es el siguiente: Alemtuzumab 3 estudios, Dimetilfumarato 11 estudios, Ocrelizumab 2 estudios y por último Teriflunomida con un estudio.

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

Los diferentes estudios consideraron diferentes tipos de costos, desde el costo propiamente tal del tratamiento, la administración hasta el cuidado que debe tener cada paciente. El costo de la enfermedad en la mayoría de ellos fue capturado a través de los costos anuales publicados en estudios anteriores para cada nivel o estado de salud de EDSS y el costo incurrido por la recaída de la enfermedad. Desde una perspectiva social los costos fueron combinados con las tarifas entregadas por cada ministerio del país donde se cursaba el estudio.

Las utilidades para los estados de la enfermedad también se tomaron de estudios anteriores en que se aplicaba un modelo de Markov, que para esta enfermedad entrega un buen aproximamiento con la realidad, con lo cual este tipo de modelo se utilizó en todos los estudios revisados para el análisis de costo efectividad de EM. La efectividad del tratamiento provino en general de estudios clínicos y las utilidades fueron derivadas de encuestas (EQ-5D), realizada en algunas ocasiones en el mismo país de estudio.

Los costos y utilidades fueron extrapolados a un horizonte de tiempo que en general en los estudios encontrados varió entre 2 años hasta lo largo de la vida del paciente. La mayoría de los estudios utilizan un horizonte amplio debido a que no consideran como una restricción al insumo del tratamiento sobre el tiempo, aunque es necesario aclarar que los estudios que consideran un lifetime, siempre están limitados por otras variables con lo que el experimento no dura más de 30

años en promedio. En cambio, los estudios que declaran un tiempo acotado, consideran una restricción sobre el tratamiento.

Con respecto a los análisis de sensibilidad, éstos se realizan para que el estudio sea robusto en cuanto a las predicciones que se requiere generar. Es por esto, que en ocasiones se utilizan dos análisis de sensibilidad, uno para establecer las predicciones y el otro para conducir la evaluación de cuan fiel es el modelo aplicado para las restricciones bajo variaciones del mundo real. En ocasiones ésto se refiere a utilizar un modelo de análisis de sensibilidad determinístico y otro probabilístico (12–16) o en su defecto un análisis univariante y otro probabilístico (4,17–22).

En cuanto a la discordancia de los estudios revisados se logra establecer que dependiendo de la perspectiva tomada en cuenta para el dimeltifumarato se establece la efectividad o no del tratamiento, dependiendo ésto también de los tratamientos que se les compare, ésto sucede por ejemplo en (19) y (23). En donde sí existe consenso es, en que comparando el dimeltifumarato con glatiramer acetate, el DMF es costo-efectivo (17,18). En cambio, para el tratamiento para EM con ocrelizumab ambas investigaciones, desde la perspectiva del pagador, consideran que este tratamiento es costo-efectivo. Por último, teriflunomida fue costo-efectivo para la investigación realizada en Finlandia desde la perspectiva del pagador en (24).

**Tabla 8. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas.**

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Frasco <i>et al.</i> – (2017) (25)	EEUU USD 2016	Pacientes con EMRR	Ocrelizumab vs interferón $\beta$ -1a	Perspectiva del pagador	30 años	\$1,874,266 por persona	La forma de medir la efectividad del tratamiento es en base al Beneficio monetario incremental neto (INMB) que es la resta del valor monetario QALY y todos los costos considerados. Pacientes que comienzan el tratamiento sin discapacidad a una discapacidad leve el beneficio es \$466,976 a \$491,150. Para pacientes que comienzan el tratamiento cuando la discapacidad es moderada o severa el beneficio es \$309,024 a \$337,821	En un modelo de Markov se desarrolló un análisis unidireccional	Estudio Financiado por Genetech, Inc.	NA	Ocrelizumab provee ahorro de costos para todos los componentes (tratamiento, cuidado informal, costos directos e indirectos) relativos a interferón $\beta$ -1a subcutáneo
Yang <i>et al.</i> – (2017)	EEUU USD 2016	Pacientes con EMRR	Ocrelizumab vs interferón $\beta$ -1a	Perspectiva del pagador	20 años	Costo total Ocrelizumab \$614,519 interferon $\beta$ -1a subcutáneo \$678,341	Cost per QALY gained. Incremental (Ocrelizumab vs interferon $\beta$ -1a subcutáneo) Dominnat	Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Estudio Financiado por Genetech, Inc.	US\$50,000	Los resultados sugieren que ocrelizumab es más costo-efectivo que interferón $\beta$ -1a subcutáneo para el tratamiento de RMS
Montgomery <i>et al.</i> – (2017)	UK Libra 2015	Pacientes con EMRR	Fingolimod vs Alemtuzumab	Perspectiva NHS y Personal Social Service	Lifetime	Costo anual de adquisición de droga Alemtuzumab £35,225.00 Fingolimod sin descuento £21,135.00	Probabilidad de que fingolimod sea costo-efectivo bajo una tasa de re-tratamiento de 100% y sin descuento 36,1% dado un umbral de £30,000	Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Estudio Financiado por Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.	£30.000	Fingolimod es costo-efectivo comparado a alemtuzumab, asumiendo aplicaciones de solo un nivel modesto de descuento de esquemas de acceso al paciente confidenciales

Dashputre <i>et al.</i> – (2017)	EEUU USD 2015	Pacientes con EMRR	<p>Modelo 1: Peginterferon <math>\beta</math>-1a vs Intramuscular interferón beta <math>\beta</math>-1a, subcutaneous interferon <math>\beta</math>-1b, glatiramer acetate 20 mg per ml, fingolimod, natalizumab y dimetilfumarato.</p> <p>Modelo 2: Alemtuzumab vs subcutaneous interferón <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g.</p>	Perspectiva Pagador de Salud	<p>Modelo 1: 1 año</p> <p>Modelo 2: 2 años</p>	<p>Costo tratamiento 1 año de Peginterferon <math>\beta</math>-1a \$65,442</p> <p>Costo tratamiento 2 años de alemtuzumab \$158,000</p>	<p>Modelo 1: PEG vs IM IFN <math>\beta</math>-1a (PEG dominated), SC IFN <math>\beta</math>-1b (\$1,978,000), GA (PEG dominated), FIN, NAT y DMF, cuestan más y son más efectivas que PEG.</p> <p>Modelo 2: ALT vs IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g (\$25,276)</p>	Análisis de sensibilidad univariante	Aunque no tiene un fondo en particular para realizar el estudio, uno de sus autores recibió financiamiento para la investigación de parte de Novartis Pharmaceuticals y College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists y sirve de consultor para Lynx Group.	US\$50,000	<p>Modelo 1: En pacientes con RRMS, PEG es una alternativa viable cuando es comparado con DMTs. Claro está que decidir si escoger PEG sobre otro DMTs dependerá de múltiples factores.</p> <p>Modelo 2: También, alemtuzumab tuvo un ICER de costo por evitar la recaída relativo a IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g</p>
Sioni <i>et al.</i> – (2017)	Finlandia Euro 2014	Pacientes con EMRR	<p>Dimetilfumarato 240 mg PO BIB</p> <p>Teriflunomide 14 mg once daily</p> <p>Glatiramer acetate 20 mg SC once daily</p> <p>Interferon <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g TIW</p> <p>Interferon <math>\beta</math>-1b 250 <math>\mu</math>g EOD</p> <p>Interferon <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>g IM QW</p> <p>vs Best Supportive care (BSC)</p>	Perspectiva del pagador	15 años	<p>Costo por paciente</p> <p>DMF €344,480</p> <p>Teriflunomide €337,749</p> <p>INF <math>\beta</math>-1a SC €343,619</p> <p>GA €364,279</p> <p>INF <math>\beta</math>-1a IM €358,808</p> <p>BSC €328,403</p> <p>INF <math>\beta</math>-1b SC €403,765</p>	<p>DMF €33,681/QALY</p> <p>Teriflunomide €24,081/QALY</p> <p>INF <math>\beta</math>-1a SC €57,690/QALY</p> <p>GA €248,652/QALY</p> <p>INF <math>\beta</math>-1a IM €244,105/QALY</p> <p>INF <math>\beta</math>-1b SC Dom</p>	Modelo Markov Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Estudio Financiado por Sanofi Genzyme	<p>€37,000 (plausible)</p> <p>€55,000 (end of life)</p>	Basado en el análisis, teriflunomide fue costo-efectiva versus BSC o DMF con el valor límite común, fue dominante versus otros tratamientos en primera línea para RRMS,

Sawad <i>et al.</i> – (2017)	EEUU USD 2014	Pacientes con EMRR	Compara 4 estrategias como tratamiento para MS. Estrategia 1 (Sólo administración de los síntomas (MS)) Estrategia 2 (MS y interferón $\beta$ -1a) Estrategia 3 (SM y natalizumab) Estrategia 4 (SM y alemtuzumab)	Perspectiva del pagador	20 años	Costo por paciente Estrategia 1 (US\$ 161,136.60) Estrategia 2 (US\$ 551,650.66) Estrategia 3 (US\$ 703,463.60) Estrategia 4 (US\$ 670,985.24)	Estrategia 1 (-) Estrategia 2 (2,297,141.53) Estrategia 3 (5,060,431.33) Estrategia 4 (-1,623,918.00)	Modelo Markov Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	No existe financiamiento	US\$100,000	La estrategia 1 fue la estrategia costo-efectiva para el tratamiento de recidencia-remite para esclerosis múltiple cuando se comparó con otras estrategias.
Bozkaya <i>et al.</i> – (2016)	EEUU USD 2016	Pacientes con EMRR	Natalizumab vs Fingolimod  Dimetilfulmarato vs Glatiramer Acetate  Peginterferon $\beta$ -1a vs interferón $\beta$ -1a	Perspectiva del pagador	10 años	Costo anual del medicamento DMF (\$73,371) NTZ (\$71,773) PEG (\$72,072) GA (\$80,436) FIN (\$77,922) IFN (\$77,797)	NTZ vs FIN (NTZ dominant)  DMF vs GA (DMF dominant)  PEG vs IFN (PEG dominant)	Modelo Markov Análisis de sensibilidad univariante	Estudio Financiado por Biogen Inc.	US\$100,000	El resultado de este análisis sugiere que el tratamiento NTZ, DMF y PEG son elecciones costo-efectivas comparadas a FIN, GA y IFN, respectivamente.
Su <i>et al.</i> – (2016)	Canada CAD\$ 2013	Pacientes con EMRR	DMF vs Glatiramer Acetate, Remif 44 mcg	Perspectiva Social (Ministerio de salud de Canada)	20 años	Costo total DMF (CAD\$ 243,079) GA (CAD\$ 219,741) INF $\beta$ -1a SC (CAD\$ 240,134)	DMF vs Glatiramer (CAD\$ 44,118/QALY)  DMF vs Remif 44 mcg (CAD\$ 10,672/QALY)	Modelo Markov Análisis de sensibilidad univariante y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Estudio Financiado por Biogen Inc.	CAD\$ 50,000 - 60,000	Basado en el tradicional límite costo-efectivo (CAD\$ 50,000 – 60,000) DMF puede ser considerado una opción costo-efectiva comparado a otros DMTs en primera línea.

Chevalier <i>et al.</i> - (2016)	Francia Euro 2013	Pacientes con EMRR	DMF y INF $\beta$ -1 <sup>a</sup> 44mcg Vs INF $\beta$ -1a 30mcg, INF $\beta$ -1a 250mcg, Glatiramer Acetate, Teriflunomide, Fingolimod	Perspectiva social y del pagador	30 años	DMF (€767,474) INF $\beta$ -1 <sup>a</sup> 44mcg (€763,790) INF $\beta$ -1 <sup>a</sup> 30mcg (€767,480) NF $\beta$ -1 <sup>a</sup> 250mcg (€777,775) Glatiramer Acetate (€778,311) Teriflunomide (€768,323) Fingolimod (€816,934)	DMF vs INF $\beta$ -1a 44mcg Societal perspective (€13,110/QALY) Payer perspective (€29,047/QALY) Desde la perspectiva social y pagador,	Modelo Markov Análisis de sensibilidad univariante y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	No existe financiamiento	NA	Aunque ninguna referencia al límite de Francia, dimetilfumarato puede ser considerado como una opción costo- efectividad ya que se encuentra en la frontera de la eficiencia.
Mauskopf <i>et al.</i> - (2016)	EEUU USD 2015	Pacientes con reincidencia de MS	DMF vs GA, Fingolimod	Perspectiva del pagador	20 años	DMF (US\$ 850,332) GA (US\$ 921,142) Fingolimod (US\$ 883,391)	DMF vs GA (DMF dominant) DMF vs Fingolimod (DMF dominant)	Modelo Markov Análisis de sensibilidad univariante y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Estudio Financiado por Biogen Inc.	US\$100,000	Liberación prolongada de DMF esta probablemente incrementando el QALY para pacientes con formas de reincidencia de MS y es costo-efectivo comparado con fingolimod y glatiramer acetate
Kusel <i>et al.</i> - (2015)	UK Libra 2013-2014	Pacientes con EMRR	Fingolimod, Dimethyl vs Fumarate	NR	NR	NR	Markov Model Fingolimod vs DMF (£14,076/QALY)  DES Model Fingolimod vs DMF (£11,449/QALY)	Modelo Markov y Modelo de simulación discreto. Análisis de sensibilidad no repostado	NR	£30.000	Fingolimod permanece costo-efectivo en HA RRMS después de la introducción de DMF al mercado de UK.
Raikou <i>et al.</i> - (2015)	Grecia Euro NR	Pacientes con EMRR	Fingolimod, Dimethyl vs Fumarate	Perspectiva Grecia NHS	Sobre 50 años	NR	€32,939/QALY	Modelo Markov (Second Line) NR	NR	NR	El uso de fingolimod como tratamiento d segunda línea comparado con DMF en pacientes con actividad alta de reincidencia-remite de MS resulta en beneficios clínicos de largo plazo y esto está asociado con un incremento modesto del ratio de costo-efectividad que la mayoría de los tomadores de decisión considerarían aceptable especialmente para cada uno de las enfermedades incapacitantes.
Olsen and Wiren (2015)	Dinamarca Corona Danesa	Pacientes con EMRR	Dimetilfumarat o vs teriflunomide	Perspectiva social	30 años	DKK 46,000 DKK 58,000	NR	Modelo Markov Análisis de sensibilidad univariante y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	NR	NR	El análisis demuestra que dimetilfumarato es un costo-efectivo y el tratamiento es una alternativa para ahorrar costo desde una mirada social.

Gasche <i>et al.</i> - (2015)	España Euro NR	Pacientes con reincidencia de MS	DMF vs INF $\beta$ -1a IM, INF $\beta$ -1a 22 y 44 mcg SC, INF $\beta$ -1b SC, GA SC, Teriflunomide, fingolimod y natalizumab.	Perspectiva sistema de salud España	30 años	NR	DMF mostró alto QALYs y bajos costos en comparación a los otros tratamientos considerados en esta investigación	Modelo Markov Análisis de sensibilidad univariante y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	NR	€30.000	En el análisis, el tratamiento con DMF mostró ser dominante en términos de ICER contra los comparadores menos en la comparación con natalizumab.
Furrieri <i>et al.</i> - (2015)	Italia Euro NR	Pacientes con EMRR	DMF vs INF $\beta$ -1a IM, INF $\beta$ -1a 22 y 44 mcg SC, INF $\beta$ -1b SC, GA SC, Teriflunomide oral.	Perspectiva servicio nacional de salud	50 años	€276,500	El rango del ICER para DMF en relación a los comparadores es €11,272/QALY a €23,409/QALY	Modelo Markov Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	NR	€50,000/QAL Y	Con los actuales precios y condiciones de reembolsos establecidas para la NHS italiana, DMF representa una opción costo-efectiva vs el tratamiento en primera línea indicado en RRMS.
Maruszczak <i>et al.</i> - (2015)	Inglaterra Libra 2013-14	Pacientes con EMRR	Fingolimod vs Dimetilfumarat o	Perspectiva servicio nacional de salud	Lifetime (50 años)	Total cost Determinístico Fingolimod (£356,323) DMF (£346,659) Probabilístico Fingolimod (£357,976) DMF (£347,618)	Determinístico £12,528/QALY Probabilístico £14,076/QALY	Modelo Markov Análisis de sensibilidad determinístico (DSA) y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	Novartis Pharmaceutics UK Ltd.	£30.000	En conclusión, fingolimod permanece siendo costo- efectivo en HA RRMS aún con la introducción de DMF al mercado de UK.
Zhang <i>et al.</i> - (2015)	EEUU USD 2012	Pacientes con EMRR	DMF Vs Fingolimod, Teriflunomide, INF $\beta$ -1a IM	Perspectiva social	5 años	DMF (US\$ 200,145) Fingolimod (US\$ 239,947) Teriflunomide (US\$ 226,085) INF $\beta$ -1a (US\$ 223,606)	DMF domina a los otros tratamientos.	Modelo Markov Análisis de sensibilidad univariante y Análisis de sensibilidad probabilístico (PSA)	No existe financiamiento	US\$150,000/ QALY	De las cuatro DMDs, dimetilfumarato es una estrategia dominante para gestionar RRMS. Aparte de dimetilfumarato, teriflunomide es la más costo-efectiva comparado con IM INF $\beta$ - 1a

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

## Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

**Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda Alemtuzumab, Dimetilfumarato, para pacientes con Esclerosis múltiple remitente recurrente. Por otra parte, no se recomienda Teriflunomida ni Fampridina por el costo del tratamiento. Por último, Ocrelizumab está en carpeta para evaluar el tratamiento contra la EM.

**Australia, PBAC:** Recomienda Alemtuzumab para el tratamiento de la Esclerosis múltiple remitente recurrente, sobre la base de que la efectividad no es inferior y a un perfil de seguridad diferente a fingolimod y natalizumab, también recomienda Dimetilfumarato. Por otra parte, no se recomienda Teriflunomida ni Fampridina en base a la evidencia presentada. Por último, Ocrelizumab no ha sido aún evaluado.

**Inglaterra, NICE:** Recomienda Alemtuzumab para pacientes con Esclerosis múltiple remitente recurrente y Dimetilfumarato se recomienda para los mismos pacientes sólo si no tienen una rápida evolución o un altamente activo y grave avance de la enfermedad, Teriflunomida y Fampridina no arrojan resultados. Por último, Ocrelizumab está en carpeta de revisión con resultados esperados para el 25 de julio de 2018.

### Acuerdos de riesgo compartido

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

En Australia, para el tratamiento de la EM con alemtuzumab se considera que un acuerdo de riesgo compartido debería incluir un reembolso durante el periodo del tratamiento para otros tratamientos para EM usado por pacientes incluyendo un re-tratamiento mayor a las dos dosis que es el tratamiento estándar. Dimetilfumarato considera un límite de gastos para el que se tendrá un descuento por sobre el topo establecido.

En el contexto chileno para la LRS, el medicamento alemtuzumab se da en dos cursos y un tercero para un porcentaje de los pacientes tratados. El proveedor realizó una propuesta en la que se compromete a brindar la cobertura financiera asociada a la entrega de los frascos ampolla necesarios para completar un cuarto y un quinto curso de tratamiento en caso que el paciente lo requiriera. Además, ofrece:

- Seguimiento de pacientes con exámenes de laboratorio durante 4 años después de la última infusión, en total 5 años, de acuerdo al plan de minimización de riesgos de alemtuzumab.
- Capacitación inicial presencial a todo el equipo de salud involucrado de todos los centros acreditados para realizar el tratamiento.

- Apoyo presencial con profesional de la salud durante la primera infusión en los centros acreditados, y durante las que estimen necesarias por el equipo de salud.
- Educación Médica Continua a los neurólogos especialistas y equipos de salud de apoyo en eventos cerrados.

También existe una propuesta de la industria por dimetilfumarato que propone un descuento de precio sustancial pero sujeto a la compra conjunta de peginterferón beta 1-a.

En general, se recomienda la exploración de diferentes acuerdos de riesgo compartido a través de descuentos de precio, bonificaciones por sobre paso de costos anuales por paciente establecidos y otros similares a lo descrito en el párrafo anterior.

### **Precio Máximo Industrial**

El precio de referencia internacional para Alemtuzumab (12mg) es de \$ 5.283.343. Éste fue calculado en base a precio de Colombia. En el ámbito nacional se encontró precio de Alemtuzumab de \$5.500.000 en Mercado Público (precio mínimo obtenido de una compra del Hospital de la FACH al laboratorio proveedor en 2016, orden de compra 3328-5099-SE16). La oferta recibida por el laboratorio proveedor es de \$5.500.000. De esta forma, el PMI se calcula como el promedio entre el precio de referencia internacional y el precio de la cotización, obteniendo un valor de \$5.391.672 (12mg).

El precio de referencia internacional para Teriflunomida (comprimido 14 mg) es de \$ 28.408. Éste fue calculado en base a precio de Brasil y Colombia. En el ámbito nacional se encontró precio de Teriflunomida de \$21.568 en Mercado Público en 2017 (licitación número 1380-118-LP17). No se encontraron ofertas en Mercado Público del otro proveedor de este tratamiento (Recalcine). Se recibió una única cotización de Sanofi Genzyme por teriflunomida 14 mg, a un precio de \$21.566 por comprimido. De esta forma, siendo la oferta del proveedor el precio más bajo entre el precio de referencia internacional, compras públicas y las ofertas recibidas, el PMI es de \$21.566 (14mg).

El precio de referencia internacional para dimetilfumarato es de \$ 14.143 (240 mg). Éste fue calculado sobre la base del precio de Brasil. En el ámbito nacional se encontró precio de Dimetilfumarato por \$ 13.821 en Mercado Público en 2017 (compra realizada por el Hospital de Temuco, orden de compra número 1380-4905-SE17). La cotización recibida por el proveedor de este tratamiento tiene un valor de \$12.143 por cápsula de 240 mg. De esta forma, el PMI se calcula como el mínimo valor entre el precio de referencia internacional, compras públicas y las ofertas recibidas, obteniendo un valor de \$ 12.143 (240 mg).

No se encontraron precios de referencia internacional, ni tampoco ventas de ocrelizumab en Mercado Público en Chile. De esta forma, el PMI de ocrelizumab 300 mg corresponde al precio ofrecido por el laboratorio proveedor es de \$3.607.000 por vial.

### Impacto Presupuestario

Se estimó que cerca de 2.113 pacientes serían elegibles de recibir tratamiento con los tratamientos considerados en 1ª línea para EMRR (dada una prevalencia de EM 13,4 pacientes cada 100.000 y siendo 85% de estos de tipo Remitente Recurrente). En cuanto a la EMPP se estimó que los pacientes elegibles serían de 249 (10% de pacientes con Esclerosis Múltiple).

Las estimaciones serían umbrales superiores para cada tratamiento, ya que supone que el total de la población con EMRR en 1ª línea y EMPP correspondientemente, se tratarían con cada tratamiento en particular.

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

El precio de Teriflunomida proviene de cotizaciones de laboratorio y es de \$603.842 (28 x 14 mg).

El precio de Dimetilfumarato proviene de cotizaciones de laboratorio y es de \$12.143 (240 mg).

El precio de Ocrelizumab proviene de cotizaciones de laboratorio y es de \$3.607.000 (300 mg).

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados:

Tabla 9. Proyección Presupuestaria esclerosis múltiple remitente recurrente en primera línea y esclerosis múltiple primaria progresiva.

		2018	2019	2020	2021	2022
Teriflunomida	R-R 1ª	18.955.257.382	19.523.915.103	20.109.632.556	20.712.921.533	21.334.309.179
Dimetilfumarato	R-R 1ª	22.520.003.564	23.195.603.671	23.891.471.782	24.608.215.935	25.346.462.413
Ocrelizumab	PP	4.440.300.178	4.573.509.184	4.710.714.459	4.852.035.893	4.997.596.970

Pesos chilenos

Nota: R-R 1ª=Remitente Recurrente en 1ª línea; PP=Primaria Progresiva.

Además, se calculó el número de pacientes que podría beneficiarse del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente en segunda línea, el que fue estimado según proyección de pacientes nuevos calculados en el análisis de sustentabilidad del Fondo realizado por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda. El análisis asume que los pacientes ya cubiertos por el fondo de la Ley Ricarte Soto seguirán su tratamiento actual. Para efectos de comparación se reporta además el costo proyectado con los fármacos actualmente cubiertos.

Tabla 10. Proyección Presupuestaria esclerosis múltiple remitente recurrente en segunda línea (sub grupo ya cubierto por la Ley Ricarte Soto).

		2018	2019	2020	2021	2022
<b>Suma Costo Total Fingolimod y Natalizumab (pacientes nuevos)</b>		579.492	1.760.275	2.987.973	4.262.335	5.584.844
<b>Flujo nuevos pacientes</b>		76	150	222	293	363
<b>Costo Total</b>	<b>Ocrelizumab</b>	672.180	2.041.825	3.465.889	4.944.081	6.478.121
	<b>Alemtuzumab</b>	2.562.371	4.099.794	4.304.784	4.509.774	4.714.763

*Miles de pesos chilenos*



## 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología:** Esclerosis múltiple, remitente, recurrente. Esclerosis múltiple primaria progresiva. Esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha.

**Garantía:** Alemtuzumab, Ocrelizumab, Fampridina, Teriflunomida, Dimetilfumarato.

**Especialidades requeridas:** Neurología, Fisiatría.

**Equipo Profesional de Apoyo:** Enfermería, Terapeuta, Kinesiólogo.

**Exámenes Asociados:** RNM

**Conclusión: Se recomienda.** Existe RED GES y Red Conformada y funcionando de la LRS primer decreto para esta patología, pueden existir ciertas limitaciones principalmente en apoyo diagnóstico y profesionales de apoyo.

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

Red de atención Potencial:

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

## 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones Éticas

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

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica ocrelizumab, teriflunomida, dimetilfumarato y alemtuzumab, 2 estudios fueron financiados por Genetech, Inc, 2 estudios fueron financiados por Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 1 estudio recibió financiamiento de Sanofi Genzyme, 3 estudios recibieron financiamiento de Biogen Inc, 2 estudios reportaron no existir financiamiento, y 5 no reportan información sobre financiamiento.

### Repercusiones Sociales

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

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

### Repercusiones Jurídicas

#### a) Alemtuzumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que

“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”

Por otra parte, corresponde destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor.

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

b) Ocrelizumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que “La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”

Por otra parte, corresponde destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor.

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

En otro orden de ideas, se hace presente el registro en el Instituto de Salud Pública de Chile, se encuentra a esta fecha en proceso, por lo que en la eventualidad de ser incorporada esta tecnología a la cobertura de la ley N°20.850, la CENABAST deberá adoptar las precauciones del caso.

Por último, se hace presente que para esclerosis múltiple existe un recurso acogido en los Tribunales de Justicia, en el año 2016, para Rituximab, aun cuando tal y como se señala en la presente evaluación, tal indicación no cuenta con registro en Chile, ni en otras agencias.

En consecuencia, conforme a lo anteriormente expuesto, la evaluación se ha ajustado a derecho.

### **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

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



## **14. CONCLUSIÓN**

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

## REFERENCIAS

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

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

## ANEXO SEGURIDAD

### Alemtuzumab

#### Resumen del perfil de seguridad

En un análisis conjunto de estudios clínicos controlados, la población estuvo constituida por un total de 1.188 pacientes con EM remitente recurrente (EMRR), tratados con LEMTRADA® (12 mg ó 24 mg), con un resultado de 2.363 pacientes-años de seguimiento de seguridad y un seguimiento medio de 24 meses.

Las reacciones adversas más importantes son autoinmunidad (PTI, trastornos de tiroides, nefropatías, citopenias), RAP e infecciones.

Las reacciones adversas más frecuentes con LEMTRADA® (en  $\geq 20\%$  de los pacientes) son erupción, cefalea, pirexia e infecciones del tracto respiratorio.

#### Tabla de las reacciones adversas

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad acumulados hasta 24 meses de pacientes con EMRR tratados con LEMTRADA® 12 mg/día durante 5 días consecutivos al inicio del estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio. Las reacciones adversas que se dieron en un  $\geq 0,5\%$  de los pacientes se incluyen por grupo sistémico y según el término preferido del diccionario MedDRA. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.	Infecciones del tracto respiratorio inferior, herpes zóster, gastroenteritis, herpes oral, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído.	Infección dental, herpes genital, onicomicosis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia.	Linfadenopatía.	Púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia con disminución de hemoglobina y hematocrito.
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas.	
Trastornos endocrinos		Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos.	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad.	Depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Recaída de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*.	Alteración sensitiva, hiperestesia.
Trastornos oculares		Visión borrosa.	Conjuntivitis.
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo.	
Trastornos cardiacos		Taquicardia*, bradicardia*, Palpitaciones.	
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, hipertensión.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, dolor orofaríngeo.	Opresión en la garganta, hipo, irritación de garganta.
Trastornos gastrointestinales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis.	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, disfagia.
Trastornos hepato biliares			Aspartato aminotransferasa elevada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*, erupción*, prurito*.	Erupción generalizada*, eritema, equimosis, alopecia, hiperhidrosis, acné.	Ampollas, sudores nocturnos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia.	
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia, menstruación irregular.	Displasia cervical, amenorrea.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga*.	Malestar torácico*, escalofríos*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de infusión.	
Exploraciones complementarias			Disminución de peso.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión.	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los términos marcados con un asterisco (\*) en la Tabla anterior, incluyen reacciones adversas notificadas como Reacciones Asociadas a la Perfusión. Las RAP también incluyen fibrilación auricular y anafilaxia que ocurren por debajo del corte del 0,5% para los acontecimientos relacionados.

### **Teriflunomida**

#### Resumen del perfil de seguridad

Un total de 2.267 pacientes fueron expuestos a teriflunomida (1.155 a teriflunomida 7 mg y 1.112 a teriflunomida 14 mg), una vez al día durante un periodo medio de unos 672 días en cuatro estudios controlados mediante placebo (1.045 y 1.002 pacientes para teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente), y un estudio comparativo activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con teriflunomida), en pacientes con formas recurrentes de EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida. El perfil de seguridad de leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoide y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir teriflunomida en pacientes con EM.

El análisis combinado controlado mediante placebo se basó en 2.047 pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con teriflunomida una vez al día. Con esta población de seguridad, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con teriflunomida fueron: cefalea, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, la cefalea, la diarrea, las náuseas y la alopecia, fueron de leves a moderadas, transitorias e infrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con AUBAGIO en los estudios controlados mediante placebo, notificadas para teriflunomida 7 mg ó 14 mg en un rango superior al >1% frente a placebo, se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no se puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie				Infecciones graves incluyendo sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia, Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas <100 G/l)			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves				Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano,	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Dolor en la región abdominal superior, Vómitos, Dolor dental				Pancreatitis, estomatitis



Trastornos hepato biliares	Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)	Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT). Elevación de la aspartato aminotransferasa				Hepatitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné				Reacciones cutáneas graves Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, artralgia				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor				Astenia
Exploraciones complementarias		Disminución de peso, Recuento disminuido de neutrófilos, Recuento disminuido de leucocitos				
		Elevación de la creatin fosfoquinasa sérica				

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor post-traumático			
--	--	--	-----------------------	--	--	--

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### **Alopecia**

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo, pérdida de densidad, pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del pelo, en el 13,9% de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se describieron como difusos o generalizados por el cuero cabelludo (no se notificaron pérdidas de pelo totales) y se dieron, más a menudo, durante los 6 primeros meses y con una resolución en 121 de 139 pacientes (87,1%) tratados con teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,3% en los grupos de teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0,1% del grupo de placebo.

#### **Efectos hepáticos**

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

Aumentos de ALT (basados en datos de laboratorio) según estatus basal – Seguridad en los pacientes de los estudios controlados con placebo		
	placebo (N=997)	teriflunomida 14 mg (N=1002)
>3 LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSN	4 /994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 LSN y TBILI >2 LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Se observaron leves aumentos de las transaminasas, con ALT igual o inferior a 3 veces LSN, con más frecuencia en los grupos tratados con teriflunomida que en los grupos tratados con placebo. La frecuencia de los aumentos por encima de 3 veces LSN y superior fue equilibrada entre los grupos de tratamiento. Estas elevaciones de las transaminasas se dieron, principalmente, en los 6 primeros meses de tratamiento y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años.

**Efectos de la presión sanguínea**

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

- la presión arterial sistólica fue de >140 mm Hg en el 19,9% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 15,5% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial sistólica fue de >160 mm Hg en el 3,8% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 21,4% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 13,6% de los pacientes que recibieron placebo.

**Infecciones**

En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,7%) en comparación con placebo (2,2%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0.2% de cada grupo. Se han notificado pos-comercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

**Efectos hematológicos**

En los ensayos placebo-control con AUBAGIO, se observó una disminución media que afectaba al recuento de glóbulos blancos (< 15 % respecto a los niveles basales, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos), a pesar de que en algunos pacientes se observó una mayor disminución. La disminución en el recuento medio respecto a los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó con el tiempo durante el tratamiento, pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15 % respecto al basal). El efecto en los eritrocitos (< 2%) y en el recuento de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado.

**Neuropatía periférica**

En los estudios controlados mediante placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% (17 pacientes de 898) con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 0,4% (4 pacientes de 898) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)**

No parece que haya un mayor riesgo de malignidad con teriflunomida en la experiencia de los ensayos clínicos. El riesgo de malignidad, especialmente en los trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunas otras sustancias que afectan al sistema inmunológico (efecto de clase).

**Reacciones cutáneas graves**

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización.

**Dimetilfumarato**Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10$  %) en los pacientes tratados con Tecfidera® fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera®. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia  $> 1$  %) en los pacientes tratados con Tecfidera® fueron rubefacción (3 %) y acontecimientos gastrointestinales (4 %).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2.468 pacientes recibieron Tecfidera® con un seguimiento durante periodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3.588 persona-año. Aproximadamente 1.056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con Tecfidera®. La experiencia en los ensayos clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Tecfidera® que en los pacientes tratados con placebo, se presentan en la siguiente tabla. Estos datos proceden de 2 ensayos clínicos pivotaes de fase III, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 1.529 pacientes tratados con Tecfidera® durante un periodo de hasta 24 meses con una exposición total de 2.371 persona-año. Las frecuencias descritas en la siguiente tabla se basan en 769 pacientes tratados con 240 mg de Tecfidera® dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresan según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastornos hepato biliares	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Daño hepático inducido por el medicamento <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

<sup>1</sup> Reacciones adversas comunicadas únicamente durante la experiencia poscomercialización

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34 % frente al 4 %) y sofocos (7 % frente al 2 %) fue mayor en los pacientes tratados con Tecfidera® que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picor y sensación de quemazón). Los acontecimientos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera®. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3 % de los pacientes tratados con Tecfidera® interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1 % en los pacientes tratados con Tecfidera®.

### Gastrointestinales

La incidencia de acontecimientos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14 % frente al 10 %], náuseas [12 % frente al 9 %], dolor en la parte superior del abdomen [10% frente al 6 %], dolor abdominal [9% frente al 4 %], vómitos [8 % frente al 5 %] y dispepsia [5 % frente al 3 %]) fue mayor en los pacientes tratados con Tecfidera® que con el placebo, respectivamente. Los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten acontecimientos gastrointestinales, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera®. Los acontecimientos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4 % de los pacientes tratados con Tecfidera® interrumpieron el tratamiento debido a los acontecimientos gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con Tecfidera®.

### Función hepática

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas en los estudios controlados con placebo. En la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran <3 veces el LSN. La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con Tecfidera® en relación con el placebo se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa y de aspartato-aminotransferasa 3 veces el LSN, respectivamente, en el 5 % y 2 % de los pacientes tratados con placebo y en el 6 % y 2 % de los pacientes tratados con Tecfidera®. Menos del 1 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con Tecfidera® o con placebo. En los estudios

controlados con placebo, no se observó ningún aumento de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con un aumento de bilirrubina total  $> 2$  veces el LSN.

En la experiencia poscomercialización, se han comunicado casos de aumento de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por el medicamento (aumentos de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con aumentos de bilirrubina total  $> 2$  veces el LSN) tras la administración de Tecfidera<sup>®</sup>, que remitieron al suspender el tratamiento.

### Renales

La incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup> (9 %) en comparación con el placebo (7 %) en los estudios controlados con placebo. La incidencia general de acontecimientos adversos renales y urinarios fue similar en los pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup> y con placebo. No se notificaron casos de insuficiencia renal grave. En el análisis de orina, el porcentaje de pacientes con valores de proteína de 1+ o superiores fue similar en los pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup> (43 %) y con placebo (40 %). Por lo general, la proteinuria observada en los análisis de laboratorio no fue de carácter progresivo. En comparación con los pacientes tratados con placebo, se observó que la filtración glomerular estimada (FGe) aumenta en los pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup>, incluidos los pacientes con 2 casos consecutivos de proteinuria ( $\geq 1+$ ).

### Hematológicas

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes ( $> 98$  %) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con Tecfidera<sup>®</sup>, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30 % del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un recuento linfocitario  $< 0,5 \times 10^9/l$  en  $< 1$  % de los pacientes tratados con placebo y en 6 % de los pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup>. Se observó un recuento linfocitario  $< 0,2 \times 10^9/l$  en un paciente tratado con Tecfidera<sup>®</sup> y en ningún paciente tratado con placebo. La incidencia de infecciones (58 % frente al 60 %) y de infecciones graves (2 % frente al 2 %) fue similar en los pacientes tratados con placebo o con Tecfidera<sup>®</sup>. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un recuento linfocitario  $< 0,8 \times 10^9/l$  o  $< 0,5 \times 10^9/l$ . Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave. Se observó un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

### Anomalías de laboratorio

En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ ó superior) fue mayor en los pacientes tratados con Tecfidera® (45 %) en comparación con placebo (10 %). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con Tecfidera® en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 25 % frente al 15 %, respectivamente) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentaron en los pacientes tratados con Tecfidera® en relación con placebo (mediana de porcentaje de aumento desde el valor basal a los 2 años del 29 % frente al 15 %, respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

### **Ocrelizumab**

#### Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de ocrelizumab se ha evaluado en 1311 pacientes en los estudios clínicos de la EM, que incluyeron 825 pacientes en ensayos clínicos controlados activos en pacientes con formas recurrentes de EM (RMS) y 486 pacientes un estudio controlado con placebo en pacientes con EM primaria progresiva (PPMS).

#### Reacciones adversas en pacientes con formas recurrentes de EM.

En los ensayos clínicos controlados activos (Estudio 1 y Estudio 2), 825 pacientes con RMS recibieron ocrelizumab 600 mg por vía intravenosa cada 24 semanas (el tratamiento inicial se administró como dos infusiones separadas de 300 mg a las semanas 0 y 2). La exposición total en los períodos de tratamiento controlados de 96 semanas fue de 1.448 paciente-años.

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos RMS (incidencia  $\geq$  10%) fueron infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones de infusión. La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en los ensayos RMS (Estudio 1 y Estudio 2).

Tabla de reacciones adversas en pacientes adultos con RMS con una incidencia de al menos el 5% de ocrelizumab y Superior a REBIF

Estudios 1 y 2		
Reacciones adversas	ocrelizumab600 mg IV Cada 24 Semanas <sup>1</sup> (n = 825)	REBIF44 mcg SQ 3 veces por semana(n = 826)
Infecciones de las vías respiratorias superiores	40	33
Reacciones de infusión	34	10
Depresión	8	7
Infecciones del tracto respiratorio inferior	8	5
Dolor de espalda	6	5
Infecciones asociadas al virus del herpes	6	4
Dolor en las extremidades	5	4

1: La primera dosis se administró como dos infusiones separadas 300 mg en las Semanas 0 y 2.

#### Reacciones adversas en pacientes con EM progresiva primaria

En un ensayo clínico controlado con placebo (Estudio 3), un total de 486 pacientes con PPMS recibió un curso de ocrelizumab (600 mg de ocrelizumab administrado como dos inyecciones de 300 mg, separadas dos semanas) administradas por vía intravenosa cada 24 semanas y 239 pacientes recibieron placebo por vía intravenosa. La exposición en el período de tratamiento controlado fue de 1.416 años-paciente, con una duración media del tratamiento de 3 años.

Las reacciones adversas más comunes en el ensayo de PPMS (incidencia  $\geq 10\%$ ) fueron en las infecciones en las vías respiratorias superiores, reacciones de infusión, infecciones de la piel e infecciones del tracto respiratorio inferior. La Tabla siguiente resume las reacciones adversas que ocurrieron en el ensayo de PPMS (Estudio 3).

Estudio 3		
Reacciones adversas	ocrelizumab 600 mg IV Cada 24 Semanas <sup>1</sup> (n = 486)	Placebo (n = 239)
Infecciones de las vías respiratorias superiores	49	43
Reacciones de infusión	40	26
Infecciones de la piel	14	11
Infecciones del tracto respiratorio inferior	10	9
Tos	7	3
Diarrea	6	5
Edema periférico	6	5
Infecciones asociadas al virus del herpes	5	4

1: Una dosis de ocrelizumab (600 mg administrados como dos infusiones 300 mg dos semanas de diferencia)

#### Anormalidades de laboratorio

Disminución de las inmunoglobulinas: ocrelizumab disminuyó las inmunoglobulinas totales con la mayor disminución observada en los niveles de IgM. En ensayos clínicos de EM, no hubo asociación aparente entre la disminución de la inmunoglobulina y el riesgo de infecciones graves.

En los ensayos de control activo (RMS) (Estudio 1 y Estudio 2), la proporción de pacientes al inicio de la notificación de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) en los pacientes tratados con ocrelizumab fue de 0,5%, 1,5% y 0,1%, respectivamente. Tras el tratamiento, la proporción de pacientes tratados con ocrelizumab que informaron IgG, IgA y IgM por debajo de la LLN a las 96 semanas fue de 1,5%, 2,4% y 16,5%, respectivamente.

En el ensayo controlado con placebo (PPMS) (Estudio 3), la proporción de pacientes en la línea base que informaron IgG, IgA y IgM por debajo del LLN en pacientes tratados con ocrelizumab fue de 0,0%, 0,2% y 0,2%, respectivamente. En pacientes con continuidad de tratamiento, la proporción de pacientes tratados con ocrelizumab que informaron IgG, IgA e IgM por debajo del LLN en 120 semanas fue de 1,1%, 0,5% y 15,5%, respectivamente.

#### Disminución de los niveles de neutrófilos

En el ensayo clínico de PPMS (Estudio 3), se observó una disminución del recuento de neutrófilos en el 13% de los pacientes tratados con ocrelizumab en comparación con el 10% en los pacientes con placebo. La mayoría de los recuentos disminuidos de neutrófilos fueron sólo observado una vez para un paciente dado tratado con ocrelizumab y estaban entre LLN -  $1,5 \times 10^9/L$  y  $1,0 \times 10^9/L$ .

9/L. En general, el 1% de los pacientes del grupo ocrelizumab tenían recuentos de neutrófilos inferiores a  $1,0 \times 10^9/L$  y estos no fueron asociados con una infección.

#### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, hay potencial de inmunogenicidad. Los datos de inmunogenicidad dependen de la sensibilidad y especificidad de los métodos de ensayo utilizados. Además, la incidencia observada de resultado positivo en un método de prueba puede estar influenciado por varios factores, incluyendo el manejo de recolección de muestras, interferencia con fármacos, medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra ocrelizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos ser engañosa.

Los pacientes en ensayos de EM (Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3) fueron examinados en múltiples puntos de tiempo (línea de base y cada 6 meses después del tratamiento durante la duración del ensayo) contra los anticuerpos anti-fármacos (ADA). De 1.311 pacientes tratados con ocrelizumab, 12 (~ 1%) dieron positivo para ADAs, de los cuales 2 pacientes dieron positivo para la neutralización anticuerpos. Estos datos no son adecuados para evaluar el impacto de las ADA sobre la seguridad y la eficacia de ocrelizumab.