



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 811

Baclofeno intratecal por bomba versus mejor cuidado de soporte en pacientes con espasticidad severa crónica refractarios a medicación oral

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

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

* La evidencia proviene de estudios aleatorizados con escaso tamaño muestral y gran imprecisión, o de revisiones sistemáticas de estudios observacionales no comparativos heterogéneos.

† Los estudios muestran mejoría a mediano plazo en escalas de calidad de vida o espasticidad que alcanza la diferencia mínima clínicamente significativa.

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el baclofeno intratecal en infusión continua con bomba en comparación con el mejor cuidado de soporte para pacientes con espasticidad severa crónica secundaria a diversas patologías, refractarios a medicación oral, mejoraría considerablemente la calidad de vida y la espasticidad a mediano plazo. No se encontró evidencia de buena calidad que compare esta tecnología con otro tratamiento activo.

Existe consenso en las guías de práctica clínica y las políticas de cobertura relevadas en utilizar esta tecnología para espasticidad refractaria a tratamiento oral. Algunas de ellas restringen su uso en pacientes con fallo a otros tratamientos (toxina botulínica, cannabinoides) y/o a ciertos tipos de espasticidad (generalizada o regional).

Se desconoce la costo-efectividad local de esta tecnología.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Klappenbach R, Bardach A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Ciapponi A. **Baclofeno intratecal por bomba en pacientes con espasticidad**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 811, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

INTRATHECAL BACLOFEN PUMP IN SPASTIC PATIENTS

CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that intrathecal baclofen by continuous infusion pump when compared with the best supportive care for patients with severe chronic spasticity secondary to different conditions and refractory to oral medication might considerably improve quality of life and spasticity at middle term. No good-quality evidence comparing this technology with another active therapy has been found.

There is consensus among the clinical practice guidelines and coverage policies consulted on using this technology for spasticity refractory to oral therapy. Some of them limit its use in patients who have failed with other treatments (botulinum toxin, cannabinoids and/or certain types of spasticity (generalized or regional)).

In Argentina, the cost-effectiveness of this technology is unknown.

To cite this document in English Klappenbach R, Bardach A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Ciapponi A. **Intrathecal baclofen pump in spastic patients**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 811, Buenos Aires, Argentina. November 2020. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La espasticidad es una alteración sensitivomotora que cursa con una activación muscular involuntaria, como consecuencia de una lesión de la motoneurona superior. Esta puede deberse a lesiones cerebrales (espasticidad cerebral) o lesiones de la médula espinal (espasticidad espinal). La prevalencia de la espasticidad es variable; en espasticidad cerebral por parálisis cerebral es 72-91%, en enfermedad cerebro-vascular 16% y en trauma cráneo-encefálico 63,4%, y en espasticidad espinal por trauma medular 40-78% y en esclerosis múltiple más del 80%.¹ Se caracteriza por una hipertonia muscular intermitente o sostenida que se manifiesta como rigidez, sacudidas o calambres en los miembros, lo cual puede limitar la deambulacion, interferir con las actividades diarias, exacerbar la fatiga o dificultar el sueño. La espasticidad se clasifica según la región afectada, pudiendo ser generalizada, regional o focal. El grado de espasticidad se evalúa más comúnmente con la escala de Ashworth (grado 0 indica que no existe hipertonia y grado 4 indica rigidez al movimiento pasivo) o la escala de Ashworth modificada (agrega un grado 1+), con una diferencia clínica significativa de 1 punto, aunque se les critica una escasa respuesta al cambio.² El tratamiento de la espasticidad es multidisciplinario, y depende de la etiología subyacente, la región afectada, otros síntomas asociados (como el dolor), soporte familiar o estabilidad psicológica, entre otros.³ Dentro de las opciones terapéuticas se incluyen las intervenciones educativas, fisioterapia, ortesis, medicación oral (baclofeno oral, tizanidina, dantroleno -no disponible en Argentina por vía oral- benzodiazepinas, gabapentina, pregabalina), cannabinoides, inyecciones de toxina botulínica, baclofeno intratecal, neurólisis química y rizotomía quirúrgica.

Se postula que el uso de baclofeno intratecal como tratamiento de la espasticidad generalizada o regional severa ante el fracaso, contraindicación o efectos secundarios de la medicación oral, podría mejorar la calidad de vida y la movilidad de estos pacientes.

2. Tecnología

El baclofeno actúa en los receptores del ácido gama-aminobutírico del sistema nervioso central impidiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios. La inyección intratecal prolonga la vida media de la droga a 4-5 horas (en comparación con las 3-4 hs de la vía oral), con niveles séricos indetectables, lo cual permite aplicar grandes dosis sin efectos adversos sistémicos. Previo a la colocación de la bomba se suele hacer una aplicación de prueba en bolo para seleccionar aquellos pacientes que presenten una respuesta favorable. La dosis intratecal inicial es de 25-100 mcg/día, y luego se titula hasta una dosis de mantenimiento, que suele ser de 400-500 mcg/día.⁴ Esta vía de administración requiere de una bomba de infusión que es colocada mediante una cirugía con anestesia general, en forma subfascial en uno de los flancos. La bomba se rellena cada 2-3 meses aproximadamente, y se recambia cuando las baterías se agotan, cada 5-7 años aproximadamente.

Un evento adverso potencialmente grave es la sobredosis o, más frecuente y peligroso, la subdosis, lo que en su forma más grave se denomina síndrome de supresión abrupta de baclofeno intratecal. Esto suele deberse a problemas con el sistema de infusión: baja reserva de medicamento, batería baja, error en la programación o problemas con el catéter. El síndrome se caracteriza en su forma más grave

por la aparición abrupta de hipertensión severa, convulsiones, rabdomiolisis, hipotensión, estupor y coma. Para prevenir esto, los pacientes o sus cuidadores deben conocer los objetivos de la terapia y los rangos de titulación, cuándo hacer consultas de seguimiento, contactar cuando parezcan signos y síntomas de dosis excesiva o insuficiente, y la necesidad de adherirse a las visitas de reabastecimiento.

El uso de baclofeno intratecal por bomba en espasticidad intratable fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) en 1992, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).⁵⁻⁹

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de baclofeno intratecal por bomba para espasticidad.

4. Métodos

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

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

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

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

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

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes de cualquier edad con espasticidad severa generalizada o regional y fracaso a tratamiento vía oral.
Intervención	Baclofeno intratecal por bomba.
Comparador	Mejor soporte de cuidado Toxina botulínica Cannabinoides Rizotomía
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: calidad de vida, escalas de funcionalidad, espasticidad (escala Ashworth). Seguridad: eventos adversos graves asociados con la droga o con la bomba.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron cuatro ECAs, tres RS (de estudios observacionales o mixta), tres GPC, una evaluación económica, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias y 14 informes de políticas de cobertura de baclofeno intratecal por bomba en pacientes con espasticidad.

5.1 Eficacia y seguridad

No se encontraron estudios comparativos aleatorizados que evalúen baclofeno intratecal en bomba en comparación con un tratamiento activo, por lo que se expone la evidencia identificada versus el mejor tratamiento de sostén. A continuación se explora la evidencia para las distintas indicaciones:

Esclerosis Múltiple

Penn y cols. publicaron en 1989 un ECA cruzado en 20 pacientes con espasticidad por esclerosis múltiple o lesión en la médula espinal, que no habían respondido favorablemente al baclofeno oral.¹⁰ Se los asignó a recibir una infusión de baclofeno intratecal o de solución salina por 3 días. El tono muscular se redujo significativamente, según el puntaje de Ashworth, de 4,0 a 1,2 ($p < 0,01$), al igual que la frecuencia de espasmos ($p < 0,01$). Luego, todos los pacientes ingresaron en un estudio abierto de seguimiento, con una media de 19,2 meses (rango 10-33), manteniendo el tono muscular en niveles normales y con frecuencia de espasmos en niveles que no interfirieron en la vida diaria. En ese período, una bomba falló y dos catéteres tuvieron que ser reemplazados. No se registraron infecciones ni efectos adversos tales como mareos con confusión.

Middle y cols. publicaron en 1997 un ECA doble ciego en el que evaluaron el uso de baclofeno intratecal versus placebo para espasticidad severa.¹¹ Incluyeron 22 pacientes adultos con espasticidad crónica incapacitante por esclerosis múltiple (n=13) o lesión de médula espinal (n=9), que dificultaba tareas personales, acompañado de dolor y rigidez o dificultad en el sueño, y que habían fracasado a tratamiento oral con dosis máxima de baclofeno, dantrolene y tizanidina. A los 3 meses, el grupo tratado con baclofeno mostró una mejoría significativa en la escala Ashworth (basal $2,51 \pm 0,70$; postratamiento $1,51 \pm 1,20$; $p < 0,05$) a diferencia del grupo control (de $3,07 \pm 0,41$ a $2,87 \pm 0,57$; $p = \text{NS}$), con un cálculo del tamaño del efecto de 1,12 (d de Cohen). Asimismo, se encontró una mejoría con baclofeno en la escala de espasmos (escala de 0 [no espasmos] a 4 [>10 espasmos por hora]), de $2,23 \pm 0,54$ a $1,65 \pm 1,11$; $p < 0,05$) a diferencia del grupo control (de $1,83 \pm 0,66$ a $1,81 \pm 0,76$; $p = \text{NS}$), con un cálculo del tamaño del efecto de 0,74 (d de Cohen). En la escala de síntomas de Hopkins (escala de 0 [mejor] a 171 [peor]), el grupo baclofeno también mostró mejoría significativa (de $30,0 \pm 12,5$ a $20,7 \pm 11,8$; $p < 0,001$) mientras que el placebo no mostró diferencias (de $31,0 \pm 21,6$ a $28,2 \pm 18,4$; $p = \text{NS}$).

Parálisis cerebral

Buizer y cols. publicaron en 2019 una RS sobre el uso de baclofeno intratecal por infusión continua en niños (<18 años).¹² Incluyeron 33 estudios (1 ECA y 32 series de casos o reportes de casos), la mayoría de los cuales incluyeron solo niños con parálisis cerebral (n=25) sin capacidad de deambular. No realizaron meta-análisis debido a la heterogeneidad de los grupos de pacientes, la baja calidad metodológica de los estudios (falta de grupos de control), diferentes tiempos de seguimiento y de reporte de los resultados. Solo tres estudios reportaron resultados en calidad de vida y/o participación del entorno con distintos instrumentos; en general, mostraron resultados favorables con baclofeno intratecal, aunque con gran heterogeneidad en el tamaño del efecto y algunas estimaciones sin diferencias significativas. La actividad fue medida en cuatro estudios, con la Medida de la Función Motora Gruesa (GMFM, del inglés *Gross Motor Function Measure*), mostrando en forma consistente una ausencia de efecto, lo cual podría deberse a que la mayoría de los pacientes incluidos presentaban una parálisis severa no-deambulante, y es poco probable mejorar la función motora en esta población. La espasticidad, distonía y/o calidad de la marcha fue medida en la mayoría de los estudios con diferentes escalas, mostrando una consistencia en la mejoría de estos desenlaces, aunque con heterogeneidad e imprecisión.

Hoving y cols. publicaron en 2009 un ECA (incluido en la RS de Buizer) que comparó el uso de baclofeno intratecal por bomba (n=8) versus mejor terapia de soporte (n=9) en niños con parálisis cerebral severa.¹³ A los seis meses de seguimiento, reportaron una mejoría con el baclofeno en la escala visual analógica de valoración subjetiva de problemas individuales ($4,0 \pm 1,7$ versus $-0,2 \pm 1,3$; $p < 0,001$), facilidad de cuidado ($3,9 \pm 2,2$ versus $0,1 \pm 1,6$; $p = 0,008$) y para dolor ($4,2 \pm 2,9$ versus $-1,3 \pm 2,4$; $p < 0,001$), así como en la escala GMFM ($1,2 \pm 2,3$ versus $-1,6 \pm 3,0$; $p < 0,05$) y en el dominio psicosocial del Cuestionario de Salud Infantil versión para padres de 50 ítems (CHQ-PF50, del inglés *Child Health Questionnaire Parent Form 50*), mientras que no mostró mejoría en los dominios físicos de este cuestionario así como tampoco para la Evaluación pediátrica del inventario de discapacidad (PEDI, del inglés *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*).

Accidente cerebro-vascular

Creamer y cols. publicaron en 2018 un ECA (SISTERS) abierto sobre el uso de baclofeno intratecal (n=32) en comparación con manejo médico convencional (n=29) en pacientes con accidente cerebro-vascular con espasticidad en más de dos extremidades y una escala de Ashworth ≥ 3 .^{14,15} A los 6 meses de tratamiento, el baclofeno intratecal mostró una mejoría en la escala de vida EQ-5D-3L (baclofeno +0,09 [$\pm 0,26$] versus manejo convencional +0,01 [$\pm 0,16$]; p = 0,02; se considera una diferencia mínima clínicamente significativa 0,04-0,082¹⁶), en la puntuación de la escala de espasticidad de Ashworth (baclofeno -0,99 versus manejo convencional -0,43; diferencia -0,67 (IC95%: -1,0 a -0,17; p = 0,01) y en escala numérica de dolor (baclofeno -1,17 versus manejo convencional 0,00; p = 0,04). No se logró una mejoría estadísticamente significativa en la escala de calidad de vida específica de accidente cerebrovascular SS-QOL (baclofeno +0,26 versus manejo convencional +0,05; p=0,2) ni en la independencia funcional evaluada con la escala FIM (baclofeno +2,7 versus manejo convencional -2,6; p=0,05). El grupo de baclofeno intratecal tuvo más eventos adversos (96% de los pacientes [149 eventos] versus 63% [77 eventos]) y eventos adversos serios (48% versus 29%), aunque ninguno requirió la suspensión del tratamiento.

Lesión de la médula espinal

McIntyre y cols. publicaron en 2014 una RS sobre el uso de baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con lesiones medulares crónicas (>6 meses desde la lesión).¹⁷ Incluyeron 8 estudios observacionales sin grupo control, con un total de 162 pacientes con lesiones medulares a distinto nivel y grado de parálisis, con espasticidad refractaria a tratamiento oral. No realizaron meta-análisis. La utilización de baclofeno intratecal mostró una mejoría estadísticamente significativa en la escala de espasticidad de Ashworth en 6 de los 8 estudios que lo midieron (entre 1,5 y 2 puntos en la escala de Ashworth), y en la escala de frecuencia de los espasmos en 4 de 6 estudios. La independencia funcional fue evaluada en un estudio (Azouvi; n 14), que mostró una mejoría en la escala de medida de independencia funcional (FIM, del inglés *functional independence measure*, escala de 18 [peor] a 126 [mejor] puntos) de $39,9 \pm 18,1$ antes del tratamiento a $58,5 \pm 28,7$ luego de 6 meses de baclofeno intratecal (p < 0,001), especialmente en las habilidades de bañarse, vestirse y de transferencia. No se reportaron muertes relacionados con el tratamiento, aunque la mayoría de los estudios reportaron eventos adversos, que variaron de leves a severos, incluyendo problemas técnicos relacionados con el catéter (ej. salida, torsión, rotura, etc.), infecciones/seromas en el sitio de colocación de la bomba, suspensión abrupta de la infusión (un paciente presentó convulsiones relacionadas) o sobredosis (tres pacientes con somnolencia, flacidez y mareos).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Centro Colaborador del Sistema Unico de Salud de Brasil (*Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde*, CCATES) de Brasil publicó en 2015 una ETS sobre el uso de baclofeno para el tratamiento de espasticidad asociada a esclerosis múltiple.¹⁸ Realizaron una revisión sistemática de la literatura e incluyeron parte de la evidencia del presente reporte. Concluyeron que evidencia de baja calidad muestra que esta tecnología puede ayudar en el tratamiento de la espasticidad dolorosa en pacientes que no pueden caminar o que han perdido las funciones de los intestinos y la vejiga.

La Secretaría de Consejos Médicos de Ontario (*Medical Advisory Secretariat*) publicó en 2005 una ETS sobre el uso de baclofeno intratecal para la espasticidad.¹⁹ Realizó una revisión exhaustiva de la evidencia hasta ese momento, concluyendo que la evidencia sugiere que esta tecnología produce una reducción de la espasticidad severa en pacientes no respondedores o intolerantes a baclofeno oral, con evidencia nivel 2 (ECAS con pocos pacientes) para su efecto a corto plazo y nivel 3 (estudios controlados no aleatorizados) para el largo plazo. La eficacia para mejoras funcionales se basa en estudios cualitativos (nivel 4). Destacan las siguientes incertidumbres: no hay comparaciones directas con tratamientos activos, incertidumbre sobre cuánto tiempo puede utilizarse esta terapia considerando la aparición de tolerancia, incertidumbre sobre si esta tecnología puede retrasar contracturas y cirugías correctivas, falta de evidencia sobre resultados funcionales, escasez de guías de práctica clínica que evalúen esta tecnología en los diferentes tipos de espasticidad (por etiología y por área del cuerpo afectado). En el análisis económico concluyen que esta tecnología es costo-efectiva.

5.3 Costos de la tecnología

El costo inicial aproximado de la colocación de esta tecnología se estima en ARS 1.658.845 (pesos argentinos), equivalentes a USD 19.866,6 (dólares estadounidenses).²⁰ Esto incluye el costo de la bomba de infusión de ARS 1.544.735 (USD 18.500) y del procedimiento de colocación de la bomba de ARS 114.110 (USD 1.366,6). El costo mensual del baclofeno intratecal es entre ARS 10.562-13.202 (dosis de 400-500 mcg/día), equivalentes a USD 126,5-158,1.

Shih y cols. publicaron en 2018 una RS de evaluaciones económicas sobre distintos tratamientos en parálisis cerebral.²¹ Incluyeron 13 estudios (3 sobre baclofeno intratecal), y concluyeron que baclofeno intratecal y la toxina botulínica serían costo-efectivas para espasticidad. Uno de los estudios que incluyó (Bensmail 2009) utilizó un modelo de árbol con un horizonte de 2 años en Francia, y encontró que el uso de baclofeno para espasticidad severa sería dominante con respecto tratamiento de soporte y cirugía, al ser más efectiva en alcanzar una mejora en la satisfacción de los cuidadores y una mejora de la espasticidad (78,7% vs 59,3%; $P < 0,001$) a un menor costo (€59.391 vs €88.272; $P < 0,001$). El siguiente estudio (Lissovoy 2007) utilizó un modelo con un horizonte de 5 años en Estados Unidos y encontró que el uso de baclofeno sería costo-efectivo en comparación con el tratamiento de soporte, con una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de USD 42.000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. El tercer estudio que incluyó la RS es un análisis de costo-efectividad montado sobre un estudio observacional antes-después en Holanda (Hoving 2008), que encontró que el uso de baclofeno sería costo-efectivo en comparación con el tratamiento de soporte, con un RCEI de €32.737 por AVAC ganado, para un umbral de voluntad de pago de €80.000 sugerido para ese país.

Sampson y cols. publicaron en 2002 un análisis de costo-efectividad sobre el uso de baclofeno para espasticidad severa bajo la perspectiva del sistema de salud de Reino Unido y un horizonte de 5 años.²² Estimaron las utilidades en base a estudios observacionales de varias indicaciones. El costo inicial de la bomba y su colocación se calculó en £11.700 y el costo de mantenimiento (4-8 rellenos) entre £580 y £1.160. Concluyeron que esta tecnología sería costo-efectiva para esta indicación, con un RCEI entre £5.000 y £25.000 por AVAC ganado, aunque remarcan la incertidumbre sobre los beneficios a largo plazo de esta intervención.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en 2012 una guía sobre el manejo de espasticidad en menores de 19 años.²³ Recomienda el uso de baclofeno intratecal en pacientes que, a pesar del tratamiento no invasivo, persisten con espasticidad y distonía asociado a dolor, dificultades en la postura, funcionalidad o autocuidado. Típicamente estos pacientes presentan problemas motores moderados a severos (GMFCS III-V) y espasticidad generalizada.

El NICE también publicó en 2019 una guía sobre el manejo de la parálisis cerebral en adultos.²⁴ Recomienda el uso de baclofeno intratecal en aquellos pacientes con fracaso al tratamiento oral y a la toxina botulínica, y luego de una inyección de prueba que muestre mejoría en la espasticidad. Este procedimiento debe realizarlo un equipo especializado, teniendo en cuenta los riesgos y el costo del procedimiento.

El Colegio Real de Médicos de Reino Unido (RCP, del inglés *Royal College of Physicians*) publicó en 2018 una GPC sobre el manejo de la espasticidad en adultos, con foco en el uso de toxina botulínica.²⁵ Recomienda el uso de baclofeno intratecal en pacientes con espasticidad segmentaria o regional, reservando el uso de toxina botulínica para la espasticidad focal.

La Sociedad Española de Neurología publicó en 2013 una GPC sobre el manejo de la espasticidad en esclerosis múltiple.²⁶ Sugiere el uso de baclofeno intratecal para el manejo de la espasticidad grave, con movilidad limitada, de larga evolución o generalizada y no respondedora a la asociación de baclofeno oral y/o tizanidina o a cannabinoides (Sativex).

La mayoría de las políticas de cobertura relevadas, incluido el Programa Médico Obligatorio (PMO) de Argentina, incluyen el baclofeno intratecal dentro de sus cuadros de prestaciones.²⁷ Cabe remarcar que pocas hacen mención sobre sus indicaciones precisas o la incluyen como alternativa de políticas de cobertura sobre otras tecnologías, lo cual suele suceder con tecnologías que fueron incorporadas hace un tiempo. Asimismo, la espasticidad y las condiciones que la provocan podrían enmarcarse en la Ley N° 24.901 “Sistema de prestaciones básicas en habilitación y rehabilitación integral a favor de las personas con discapacidad” que define en el Art. 15 que “en todos los casos se deberá brindar cobertura integral en rehabilitación, cualquiera fuere el tipo y grado de discapacidad, con los recursos humanos, metodologías y técnicas que fuere menester, y por el tiempo y las etapas que cada caso requiera.”²⁸

La entidad financiadora privada de salud estadounidense Aetna cubre la colocación de bombas para baclofeno intratecal en pacientes con espasticidad crónica de distintas etiologías con: 1) fracaso documentado a seis semanas de tratamiento con métodos no invasivos, como los medicamentos antiespasmódicos orales, ya sea porque estos métodos no controlan adecuadamente la espasticidad

o producen efectos secundarios intolerables; y 2) el paciente tiene una respuesta favorable a una dosis intratecal de prueba del fármaco antiespasmódico antes de la implantación de la bomba.²⁹

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

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

		Financiator o Institución	País	Año	Baclofeno intratecal en espasticidad
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO) (#) ²⁷	Argentina	2004	Sí
		Ley Nº 24.901 Sistema de prestaciones básicas en habilitación y rehabilitación integral a favor de las personas con discapacidad. ²⁸	Argentina	1997	Sí
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ³⁰	Brasil	2020	NM
		Agência Nacional de Saúde Suplementar ³¹	Brasil	2013	Sí
		Garantías Explícitas en Salud (#) ³²	Chile	2019	Sí†
		POS (#) ³³	Colombia	2020	No (vía MIPRES)
		Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁴	México	2017	No
		Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁵	Uruguay	2020	No
	OTROS PAÍSES				
		Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³⁶	Alemania	2014	Sí
		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ³⁷	Australia	2020	Sí
		Provincial Funding Summary (Ontario) ³⁸	Canadá	2020	Sí (con auditoría)
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁹	Canadá	2020	NM
		Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁰	Francia	2020	Sí
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴¹	EE.UU.	2020	Sí
		Aetna ²⁹	EE.UU.	2020	Sí
		Anthem ⁴²	EE.UU.	2020	NM
	Cigna ⁴³	EE.UU.	2020	Sí	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2019	Sí	
Guías de prácti		Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis	Italia	2020	Sí
		Sociedad de Neurología de España – Esclerosis Múltiple	España	2013	Sí
		Royal College of Physicians - Spasticity in adults ²⁵	Inglaterra	2018	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. † Menciona el uso de baclofeno (sin vía de administración) para esclerosis múltiple.

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

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

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

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Novartis, Medtronic, Sociedad Neurológica Argentina y a la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Baclofeno administrado por bomba intratecal en pacientes con espasticidad

Actualización del documento N° 182

Fecha de realización: Noviembre del 2020

ISSN 1668-2793

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

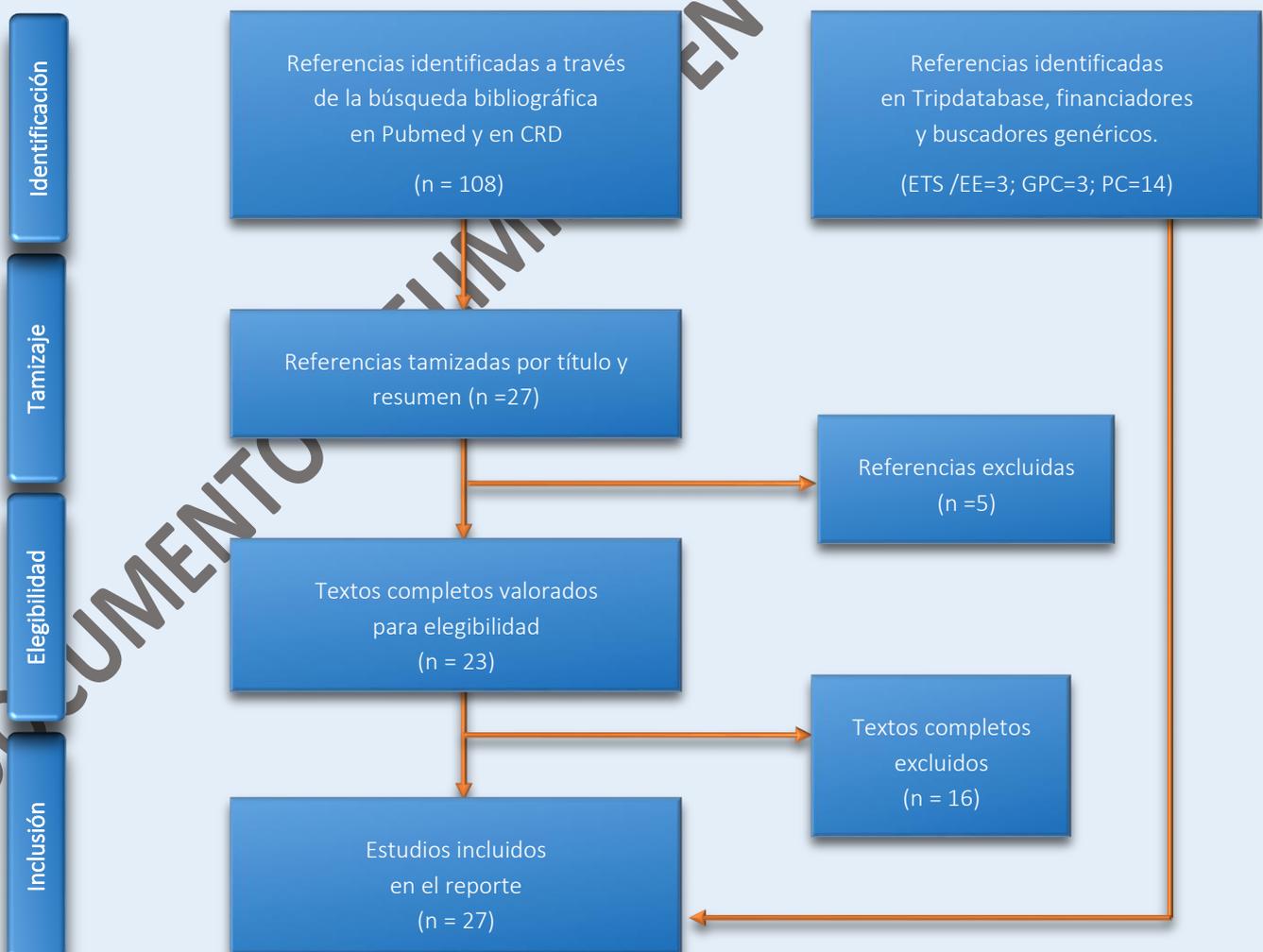
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 24/10/2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

((("Baclofen"[Mesh] OR Baclofen[tiab] Baclophen[tiab] OR Lioresal) AND ("Injections, Spinal"[Mesh] OR Spinal Inject*[tiab] OR Intraspinal [tiab] OR Intrathecal[tiab])) AND ("Muscle Spasticity"[Mesh] OR Spastic*[tiab] OR "Spinal Cord Injuries"[Mesh] OR Spinal Cord Injur*[tiab] OR "Cerebral Palsy"[Mesh] OR "Cerebral Palsy"[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guideline*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized ControlledTrial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[all] OR Technology Appraisal[all] OR HTA[all] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

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



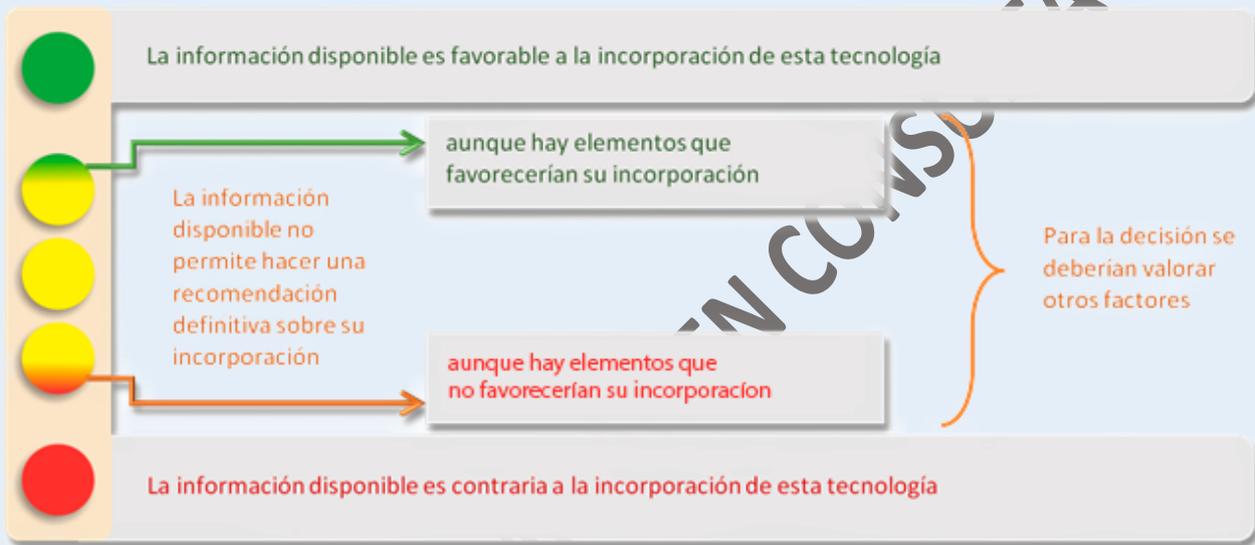
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

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

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

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

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

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

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver:

www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: *Baclofeno intratecal por bomba en pacientes con espasticidad.*

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



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: Pacientes de cualquier edad con espasticidad crónica de cualquier origen que presente todas las siguientes características:

- Generalizada o regional.
- Asociada con dolor y/o dificultades en la postura, funcionalidad o autocuidado.
- Fracaso probado a seis semanas con al menos dos medicamentos orales combinados (baclofeno, tizanidina, diazepam), con o sin toxina botulínica asociada.
- Respuesta favorable a una prueba con un bolo de hasta 100 mcg baclofeno intratecal.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej:

- La dosis intratecal inicial es de 25-100 mcg/día, y luego se titula hasta una dosis de mantenimiento según respuesta, que suele ser de 400-500 mcg/día.
- La bomba se rellena cada 2-3 meses aproximadamente.
- La bomba debe ser recambiada cuando las baterías se agotan, aproximadamente cada 5-7 años.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura inicial de tratamiento con baclofeno intratecal se debe presentar:

- Resumen de historia clínica que documente causa de la espasticidad, tipo de espasticidad (local, regional o generalizada), síntomas asociados (dolor), impacto funcional de la espasticidad (dificultades en la postura, funcionalidad o autocuidado), escala de Ashworth modificada y tratamientos previos (tipo y duración). La solicitud debe realizarla un neurólogo especializado.
- Requiere ser colocada y manejada por personal especializado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sáinz Pelayo MP, Albu S, Murillo N, Benito Penalva J. Espasticidad en la patología neurológica. Actualización sobre mecanismos fisiopatológicos, avances en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2020;70(12):453-460.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). AbobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic). Published 2017. Accessed November 1, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534668/pdf/Bookshelf_NBK534668.pdf
3. Saulino M, Ivanhoe CB, McGuire JR, Ridley B, Shilt JS, Boster AL. Best practices for intrathecal baclofen therapy: patient selection. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2016;19(6):607-615.
4. Boster AL, Adair RL, Gooch JL, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Dosing and Long-Term Management. *Neuromodulation*. 2016;19(6):623-631. doi:10.1111/ner.12388
5. Food and Drug Administration (FDA). LIORESAL ® INTRATHECAL (baclofen injection). Accessed October 25, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020075s0321bl.pdf
6. European Medicine Agency (EMA). Baclofen. Accessed October 25, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/baclofen-list-nationally-authorized-medical-products-psusa/00000293/201601_en.pdf
7. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). LIORESAL INTRATECAL / BACLOFENO. Published 2018. Accessed October 24, 2020. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2018/Dispo_3114-18.pdf
8. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Synchromed II - Medtronic. Published 2015. Accessed October 25, 2020. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_6928-15.pdf
9. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). ARCHIMIDES - Johnson & Johnson Medical SA. Published 2010. Accessed November 1, 2020. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2010/Dispo_6218-10.pdf
10. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med*. 1989;320(23):1517-1521. doi:10.1056/NEJM198906083202303
11. Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(2):204-209. doi:10.1136/jnnp.63.2.204
12. Buizer AI, Martens BHM, Grandbois van Ravenhorst C, Schoonmade LJ, Becher JG, Vermeulen RJ. Effect of continuous intrathecal baclofen therapy in children: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(2):128-134. doi:10.1111/dmcn.14005
13. Hoving MA, van Raak EPM, Spincemaille GHJJ, et al. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy: a randomised controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(3):240-246.
14. Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, et al. Effect of Intrathecal Baclofen on Pain and Quality of Life in Poststroke Spasticity. *Stroke*. 2018;49(9):2129-2137. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022255
15. Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, et al. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: results from a multicentre, randomised, controlled, open-label trial (SISTERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):642-650. doi:10.1136/jnnp-2017-317021
16. Luo N, Johnson JA, Coons SJ. Using Instrument-Defined Health State Transitions to Estimate Minimally Important Differences for Four Preference-Based Health-Related Quality of Life Instruments. *Med Care*. 2010;48(4):365-371. <http://www.jstor.org/stable/27798457>
17. McIntyre A, Mays R, Mehta S, et al. Examining the effectiveness of intrathecal baclofen on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med*. 2014;37(1):11-18. doi:10.1179/2045772313Y.0000000102
18. CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE (CCATES). Eficácia, segurança e custo-efetividade do baclofeno oral e intratecal no tratamento da espasticidade na esclerose múltipla. Published 2015. Accessed October 25, 2020. http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1450790757.pdf
19. Intrathecal baclofen pump for spasticity: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(7):1-93.
20. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. Published 2020. Accessed November 1, 2020. <http://www.bna.com.ar/>
21. Shih STF, Tonmukayakul U, Imms C, et al. Economic evaluation and cost of interventions for

- cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(6):543-558. doi:10.1111/dmcn.13653
22. Sampson FC, Hayward A, Evans G, Morton R, Collett B. Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity. *J Neurosurg.* 2002;96(6):1052-1057. doi:10.3171/jns.2002.96.6.1052
 23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spasticity in under 19s: management. Published 2016. Accessed October 25, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145/>
 24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cerebral palsy in adults. 2019. Accessed October 25, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng119>
 25. Royal College of Physicians (RCP). Spasticity in adults: management using botulinum toxin. Published 2018. Accessed November 2, 2020. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>
 26. Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, et al. [Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología]. *Rev Neurol.* 2013;57(8):359-373.
 27. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Programa Médico Obligatorio (PMO). Published 2004. Accessed October 22, 2020. <https://www.sssalud.gob.ar/index.php?page=pmoprincipal>
 28. Ley 24901 - SISTEMA DE PRESTACIONES BASICAS EN HABILITACION Y REHABILITACION INTEGRAL A FAVOR DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD. Congreso de la Nación Argentina; 1997. Accessed October 25, 2020. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/45000-49999/47677/texact.htm>
 29. Aetna. Infusion Pumps - Medical Clinical Policy Bulletins. Accessed October 24, 2020. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0161.html
 30. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). CONITEC. Accessed October 22, 2020. <http://conitec.gov.br/>
 31. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). BACLOFENO. Published 2013. Accessed October 25, 2020. http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/camara_tecnica/2013_gt_revisao_rol/20130424_doc33.pdf
 32. Ministerio de Salud de Chile. Garantías Explícitas en Salud (AUGE). Accessed October 22, 2020. <http://www.supersalud.gob.cl/>
 33. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Populi. Accessed October 22, 2020. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>
 34. Consejo de Salubridad General de México (CSG). Cuadro básico y catálogo de medicamentos. Published 2017. Accessed October 25, 2020. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf
 35. Fondo Nacional de Recursos Uruguay. Normativa de Cobertura. Accessed October 22, 2020. <http://www.fnr.gub.uy/>
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Gabapentin Zur Behandlung Der Spastik Im Rahmen Der Multiplen Sklerose.*; 2014. Accessed October 25, 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2666/2014-01-23_AM-RL-VI_Gabapentin_ZD.pdf
 37. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Baclofen. Published 2020. Accessed October 25, 2020. <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=baclofen>
 38. Ministry of Health - Ontario. Exceptional Access Program (EAP). Published 2020. Accessed October 25, 2020. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/eap_dins_list.xlsx
 39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Accessed October 25, 2020. <https://www.cadth.ca/>
 40. Haute Autorité de Santé (HAS). *Toxine Botulinique de Type A DYSPORT 300 et 500 UNITES SPEYWOOD.*; 2020. Accessed October 25, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/dysport_500u_-_eit_-_avis_2_ct-2918.pdf
 41. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). National Coverage Determination (NCD) for Infusion Pumps (280.14). Accessed October 24, 2020. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=223&ncdver=2>
 42. Anthem. (No Title). Published 2020. Accessed October 24, 2020. <https://www.anthem.com/search/>
 43. Cigna. Spasticity. Published 2019. Accessed October 24, 2020. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw/medical-topics/spasticity-abo6545>