



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 642

Alemtuzumab versus interferón subcutáneo en esclerosis múltiple

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores
✓ Moderada	✓ Considerable	✓ Incierto	
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto		

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

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el alemtuzumab en comparación con interferón beta 1a o 1b subcutáneo, podría reducir la tasa de recaída y la sobrevida libre de progresión en la esclerosis múltiple recurrente remitente, con un ligero aumento de los eventos adversos serios. No existe evidencia de adecuada calidad que permita evaluar la efectividad, seguridad y costos de alemtuzumab en comparación con otras alternativas terapéuticas como dimetilfumarato, fingolimod, acetato de glatiramer, natalizumab y teriflunomida.

No se encontraron estudios de adecuada calidad que evaluaran los beneficios de alemtuzumab en otras formas de esclerosis múltiple.

Tanto la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU, la Agencia Europea de Medicamentos, diferentes políticas de cobertura y guías de práctica clínica aprueban y/o recomiendan su uso en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente de alta actividad, aunque en algunos casos limitando esta recomendación a pacientes refractarios a otros tratamientos.

Los financiadores de salud públicos de América Latina que han sido relevados no prestan cobertura, mientras que los financiadores de países de altos ingresos si lo hacen, muchas veces limitando su uso a pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente refractaria a interferón o acetato de glatiramer.

*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: Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A. **Alemtuzumab en esclerosis múltiple**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 642, Buenos Aires, Argentina. Abril 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

ALEMTUZUMAB IN MULTIPLE SCLEROSIS**CONCLUSIONS**

Moderate quality evidence suggests that alemtuzumab, when compared with subcutaneous Interferon Beta-1a or 1b, might reduce the rate of relapse and progression-free survival in relapsing-remitting multiple sclerosis, with a slight increase in the serious adverse events. There is no adequate quality evidence that may allow assessing the effectiveness, safety and costs of alemtuzumab versus other treatment alternatives such as dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, natalizumab and teriflunomide.

No studies of adequate quality assessing the benefits of alemtuzumab in other forms of multiple sclerosis have been found.

The United States Food and Drug Administration, the European Agency of Medicines, different coverage policies and clinical practice guidelines approve and/or recommend its use in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis although sometimes limiting this recommendation to patients who are refractory to other treatments.

The Latin American public health sponsors consulted do not cover it, while sponsors from high-income countries do it, but many times limiting its use to patients with relapsing-remitting multiple sclerosis refractory to interferon or glatiramer acetate.

To cite this document in English: Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A. *Alemtuzumab in multiple sclerosis*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 642, Buenos Aires, Argentina. April 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa que lleva a la desmielinización y daño axonal en el sistema nervioso central (SNC). La autoinmunidad juega un papel central en la patogénesis de la EM.¹ Según la evolución de los síntomas se han descrito cuatro formas: EM remitente recurrente (EMRR), secundaria progresiva (SP), primaria progresiva (PP) y primaria progresiva recurrente (PPR). La EMRR es la más frecuente (aproximadamente 80% de los casos) caracterizándose por recaídas y períodos de remisión sin progresión de la enfermedad, seguida por la SP, PP y PPR.² La edad media de aparición es de 30 años, con una relación mujer/hombre de 1,6. Las manifestaciones clínicas suelen ser variadas; en el 85% de los casos, se inicia con síntomas deficitarios de compromiso encefálico, del nervio óptico o médula espinal.

En Argentina, se estima una prevalencia de 17 casos cada 100.000 habitantes y una incidencia de 1,76 casos por 100.000 personas-año.² La esperanza de vida se ve reducida entre 7 a 14 años y la mitad o más de las muertes se relacionan con complicaciones de la EM.^{3,4}

Los objetivos del tratamiento en EM incluyen la prevención de recaídas y disminución la discapacidad, así como, el control de las exacerbaciones agudas y formas progresivas de la enfermedad.⁵⁻⁷ Actualmente, existen diferentes opciones de tratamiento que varían en función de su eficacia, seguridad y tolerabilidad como interferón beta-1b y 1a, acetato de glatiramer, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab y/o alemtuzumab.⁵⁻⁸

Ante la falla del tratamiento en la actualidad se utiliza fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato o natalizumab.⁵ Se postula que el uso de alemtuzumab en el tratamiento de la EM disminuiría la frecuencia de recaídas y el incremento de discapacidad.

2. Tecnología

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante (tipo IgG1) dirigido contra el antígeno específico de superficie CD52, el cual se expresa fundamentalmente en linfocitos B y T. Su unión en la superficie celular provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y mediada por complemento, conduciendo a una rápida depleción linfocitaria. Este efecto inmunosupresor, es el mecanismo propuesto por el cual el alemtuzumab podría reducir la posibilidad de recaídas y retraso en la evolución de la enfermedad.⁹

La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency) y la Agencia Argentina de Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, certificado No: 57468) aprobaron el uso y comercialización para el tratamiento de pacientes con EMRR que presenten enfermedad activa, la cual es definida por la presencia de manifestaciones clínicas o de lesiones desmielinizantes en imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN).¹⁰⁻¹² Debido a su perfil de seguridad la FDA recomienda su indicación en pacientes con respuesta inadecuada a dos o más fármacos. La dosis recomendada es de 12 mg/día administrados vía intravenosa (IV) durante cinco días, luego un segundo ciclo de tres días a los 12 meses del curso inicial. Se premedica con 1 g de metilprednisolona los tres primeros días de la terapia y profilaxis de infecciones para el virus del herpes (aciclovir oral de 200 mg dos veces al día) durante el tratamiento y durante varias semanas después del tratamiento.

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 alemtuzumab en esclerosis múltiple.

4. Métodos

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

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

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

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

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

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Esclerosis múltiple recurrente remitente.
Intervención	Alemtuzumab.
Comparador	Interferón beta 1a o 1b. Dimetilfumarato, fingolimod, acetato de glatiramer, natalizumab y teriflunomida.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, recaídas, sobrevida libre de progresión. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
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 RS con meta-análisis, tres GPC, una evaluación económica, y 15 informes de políticas de cobertura alemtuzumab en esclerosis múltiple.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Los resultados correspondientes a los aspectos de eficacia y seguridad de la droga se presentarán según el comparador utilizado en los estudios analizados.

Alemtuzumab versus interferón beta subcutáneo

Riera y colaboradores en el año 2016 publicaron una revisión sistemática Cochrane que evaluó la efectividad del alemtuzumab solo o en combinación con otras drogas en cualquier forma de esclerosis múltiple. Incluyeron 3 ECA (n=1713) que comparaban alemtuzumab con interferón beta-1a sólo en pacientes con EMRR.¹³ No encontraron estudios para otras indicaciones de EM. Los estudios CARE-MS y CAMMS223 incluyeron pacientes sin tratamientos previos mientras que el CARE-MS II incluyó pacientes con al menos una recaída que hubieran sido tratados con interferón beta o acetato de glatiramer. Evidencia de moderada calidad (n=1248), mostró que a los 24 meses de tratamiento alemtuzumab 12mg se asoció a mayor sobrevida libre de recaída (hazard ratio (HR): 0,50, IC 95%: 0,41 - 0,60; mayor sobrevida libre de progresión (HR: 0,62; IC 95%: 0,44 - 0,87); y un ligero incremento de efectos adversos serios entre los que se incluyen desórdenes tiroideos, púrpura trombocitopénica autoinmune y daño renal (RR: 1,04; IC 95%: 1,01 - 1,06). Los beneficios de efectividad se mantuvieron a los 36 meses en los 224 pacientes que completaron dicho seguimiento. La dosis de 24 mg de alemtuzumab a 36 meses de seguimiento en un solo estudio con 221 pacientes, estuvo asociada a mayor sobrevida libre de recaída (45 versus 17; HR: 0,21; IC 95%: 0,11 - 0,40); mayor sobrevida libre de progresión (HR: 0,33; IC 95%: 0,16 - 0,69); y similar incidencia de efectos adversos. Un seguimiento a 5 años del 95% de los pacientes del estudio CARE-MS publicado por Havrdova en 2018, reportó que el 68,5% no recibió tratamiento adicional con alemtuzumab, y la tasa anual de recaída se mantuvo baja en los años 3, 4 y 5 (0,19, 0,14 y 0,15).

Zhang y colaboradores publicaron en 2017 otra revisión Cochrane evaluando alemtuzumab en EMRR identificando los mismos estudios que Riera y reportando resultados similares.¹⁴

Alemtuzumab versus otras drogas modificadoras de la enfermedad

Hamidi y colaboradores publicaron en el año 2018 un estudio realizado en Noruega que comparó diferentes tratamiento para EMRR, incluyendo alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod, acetato de glatiramer, interferón beta, natalizumab y teriflunomida.¹⁵ Reportó que alemtuzumab 12 mg fue el más eficaz contra la recaída anual (evidencia de alta calidad). Para la progresión de la discapacidad, el dimetilfumarato 240 mg y el fingolimod 0,5 mg y 1,25 mg fueron alternativas de tratamiento más eficaces (evidencia de alta calidad). Para el retiro debido a eventos adversos, la conclusión no está clara debido a la baja calidad de la evidencia disponible. Peg-interferón beta-1a se asoció con más eventos adversos que los otros tratamientos. Ninguno de los tratamientos examinados tuvo un efecto sobre la mortalidad general en comparación con el placebo. El análisis económico indicó que alemtuzumab fue más efectivo en términos de años de vida ajustados a calidad (AVAC) y menos costoso que las otras alternativas de tratamiento.

Mendes y cols. reportaron en el año 2016 que el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar una recaída medida como tasa anual de recaída y como proporción de pacientes con progresión fue menor para interferón b-1a (NNT: 3; IC 95%: 2 - 4 y NNT: 7; IC 95%: 4 - 18) y natalizumab (NNT: 2; IC 95%: 2 - 3 y NNT: 4; IC 95%: 3 - 6); siendo el número necesario a tratar para producir una suspensión del tratamiento menor para interferón (NNTH: 14; IC 95%: 2 - 426) aunque se observó para alemtuzumab un efecto protector en relación a interferón.¹⁶

Wang y cols. publicaron en el año 2018 los resultados de un estudio descriptivo en 585 pacientes hospitalizados con diferentes formas de esclerosis múltiple, en los que se calcularon los puntajes de la escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS) antes y después del tratamiento.¹⁷ El puntaje EDSS del grupo EMRR fue significativamente más bajo que el del grupo de EM progresiva primaria y el grupo EM secundaria progresiva. Después de 12 meses de tratamiento la eficacia de natalizumab fue mejor que alemtuzumab en el tratamiento de pacientes en el grupo EMRR, mientras que no hubo diferencias significativas entre otras etapas de pacientes con EM.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una ETS realizada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) en 2014 para evaluar la terapia con alemtuzumab en EMRR considera que la droga es segura y efectiva en comparación a las terapias habituales.¹⁸ Por otra parte han realizado una evaluación económica, donde resultó ser una terapia costo-efectiva en esta población de pacientes y en aquellos pacientes con rápida y severa evolución de la enfermedad, domina al natalizumab.

5.3 Costos de la tecnología

El costo de un frasco de alemtuzumab (ampolla por 1,2 ml) es de aproximadamente ARS 445.923,71 (pesos argentinos Marzo/2018), equivalentes a USD 21.750 (dólares estadounidenses).¹⁹ Para el tratamiento completo con ocho frascos el costo es de aproximadamente ARS 3.567.389,68 equivalentes a USD 174.019.

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.

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.

La GPC de la Academia Europea de Neurología (EAN, su sigla del inglés *European Academy of Neurology*) realizada en 2018 sobre el manejo farmacológico de pacientes con EM, recomienda el uso de alemtuzumab en pacientes con EMRR.²⁰ El Consenso intersociedades de Esclerosis Múltiple realizada en los Estados Unidos en 2017, contempla el uso de alemtuzumab en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple sin realizar una indicación específica en subgrupo.²¹ La Sociedad Española de Neurología publicó en 2016 la GPC sobre el manejo de pacientes con EM, en ella recomiendan al alemtuzumab como una droga de segunda línea en pacientes con EMRR.²² La Asociación Británica de Neurología (ABN, su sigla del inglés *Association British of Neurology*) del 2015 recomienda el uso de alemtuzumab en aquellos pacientes con EM que presenten mayor actividad de la enfermedad.⁸

Los financiadores de Latinoamérica relevados no dan cobertura a alemtuzumab en esclerosis múltiple. Países de altos ingresos como Canadá, Alemania, Francia, y financiadoras privadas de Estados Unidos, brindan cobertura sólo en pacientes con EMRR que presenten alta actividad de la enfermedad, siendo los criterios más usualmente mencionados: al menos uno o dos episodios de recaída en el último año, con actividad inflamatoria en la resonancia magnética, con puntaje SRRR menor a 5, y que hayan fallado al tratamiento previo con interferón o con alguna de las siguientes terapia difiriendo según el financiado: acetato de glatiramer, dimetilfumarato o teriflunomida. Ninguna brinda cobertura en otras formas de la enfermedad EM.²³⁻³⁵

El Instituto de salud del Reino Unido (NICE), brinda cobertura en EMRR en cualquier línea de tratamiento por considerarlo costo-efectivo, aunque observó que en pacientes con EMRR de alta actividad fue más costo-efectivo aún.¹⁸ Canadá lo autorizó bajo una reducción del precio. Australia no brinda cobertura por considerarlo no costo-efectivo.²⁶

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

Financiador o Institución		País	Año	Esclerosis múltiple remitente recurrente refractaria
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{36,37}	Argentina	2004/2017	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ³⁸	Brasil	2017	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁵	Brasil	2017	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁴	Chile	2017	NM*
	POS (#) ³³	Colombia	2017	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³²	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³¹	Uruguay	2017	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ²⁴	Alemania	2017	Si
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ²⁵	Australia	2017	No
	Provincial Funding Summary ²⁶	Canadá	2017	Si (segunda línea)
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁶	Canadá	2017	Si (segunda línea)
	Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁷	Francia	2017	Si (segunda línea)
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ²⁸	EE.UU.	2016	Si
	Aetna ²⁹	EE.UU.	2016	Si
	Anthem ³⁰	EE.UU.	2017	Si (tercera línea)
	Cigna ²³	EE.UU.	2017	Si
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁸	Reino Unido	2014	Si
Guías de Práctica Clínica	Academia Europea de Neurología ²⁰	Europa	2018	Si
	Consenso Intersociedades ²¹	Estados Unidos	2017	Si
	Sociedad Española de Neurología ²²	España	2016	Si
	Asociación Británica de Neurología ⁸	Inglaterra	2015	Si

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

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

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

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

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

Informe de Respuesta Rápida

Alemtuzumab en esclerosis múltiple

Fecha de realización: Abril del 2018

ISSN 1668-2793

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

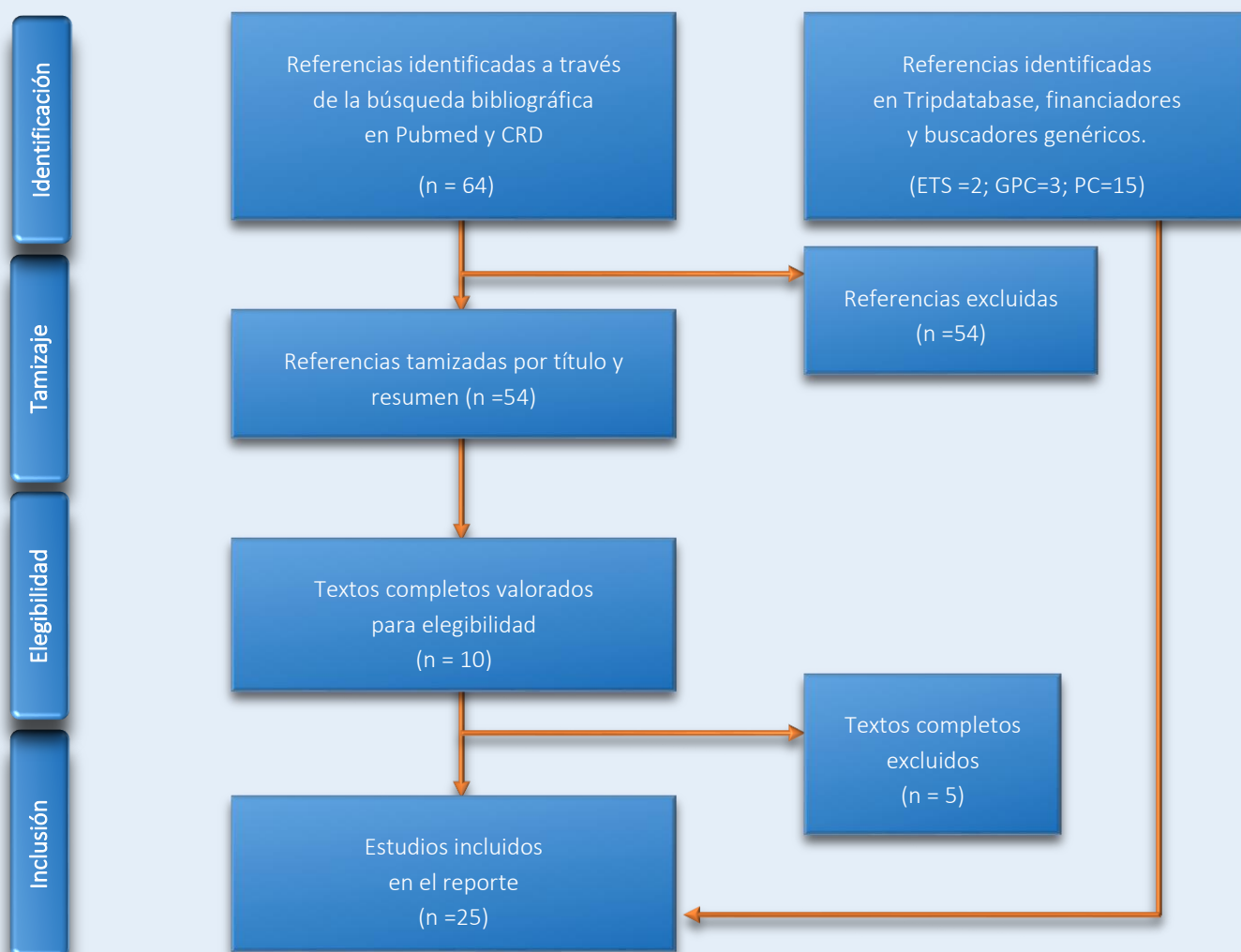
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 28 de febrero del 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Alemtuzumab[Supplementary Concept] OR alemtuzumab[tiab] OR Campath*[tiab] OR MabCampath[tiab] OR Lemtrada[tiab]) AND (Multiple Sclerosis[MeSH] OR RR-MS[tiab] OR MSRR[tiab] OR Multiple Sclerosis[tiab] OR RRMS[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 Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

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



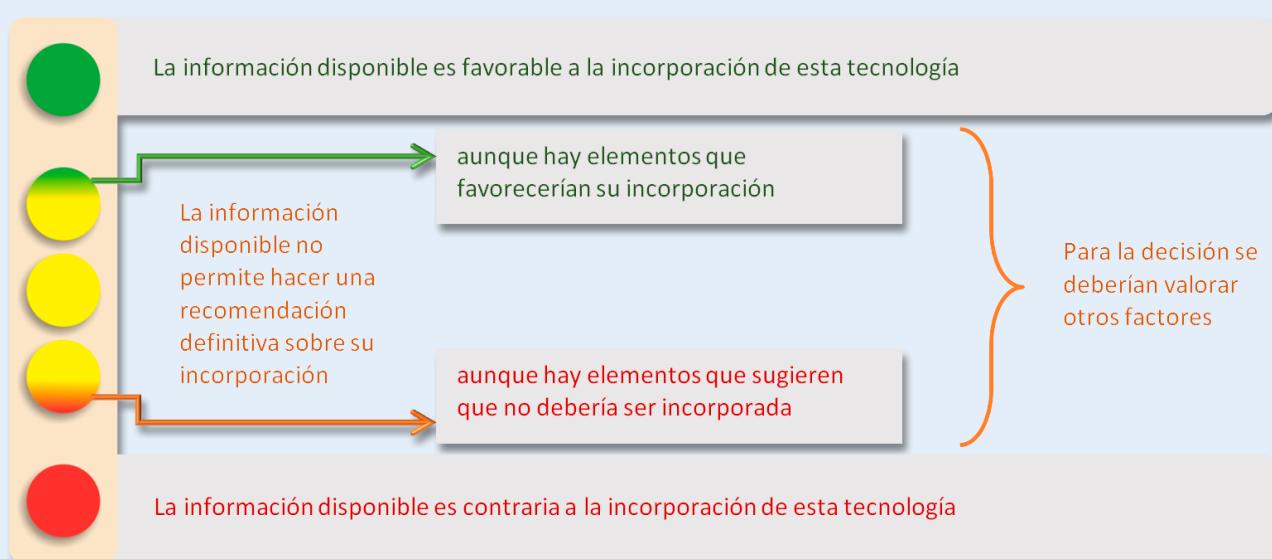
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

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	▪ 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	▪ 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	▪ 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	▪ 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 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	- 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	- 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 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Alemtuzumab en Esclerosis Múltiple

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

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Adultos con **esclerosis múltiple recurrente remitente** en seguimiento por neurólogo especialista en esclerosis múltiple que presenten todas las siguientes características:

- Al menos una recaída en el último año,
- Actividad inflamatoria aumentada en la resonancia magnética,
- Puntaje EDSS (escala de discapacidad extendida) menor o igual a 5

Falla al tratamiento previo adecuado con al menos una de las siguientes terapias: interferón, acetato de glatiramer, dimetilfumarato o teriflunomida.

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

La dosis recomendada de alemtuzumab es de 12 mg/día administrados vía intravenosa (IV) durante cinco días, luego un segundo ciclo de tres días a los 12 meses del curso inicial.

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Resumen de historia clínica de neurólogo especialistas en esclerosis múltiple que especifique tratamientos recibidos, evolución de la enfermedad, número de recaídas, puntaje en la escala EDSS; RMI que justifique la elevada actividad inflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gensicke H, Leppert D, Yaldizli O, et al. Monoclonal antibodies and recombinant immunoglobulins for the treatment of multiple sclerosis. *CNS drugs*. Jan 1 2012;26(1):11-37.
2. Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. [Multiple sclerosis in Argentina. Systematic review and meta-analysis]. *Medicina*. 2012;72(6):449-454.
3. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. Jul 9 2013;81(2):184-192.
4. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Mar 2016;87(3):324-331.
5. Olek M. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. In: Gonzalez-Scarano F, ed. Waltham: Uptodate; 2016: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults?source=search_result&search=sclerosis+multiple&selectedTitle=6%7E150#H22363204. Accessed February 2018.
6. Olek M. Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. In: Gonzalez-Scarano F, ed. Waltham: Uptodate; 2016: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-progressive-multiple-sclerosis-in-adults?source=see_link. Accessed February 2018.
7. Olek M. Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults. In: Gonzalez-Scarano F, ed. Waltham: Uptodate; 2016: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-exacerbations-of-multiple-sclerosis-in-adults?source=related_link. Accessed February 2018.
8. Solding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Practical neurology*. Aug 2015;15(4):273-279.
9. Lycke J. Monoclonal antibody therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiating mechanisms and clinical outcomes. *Therapeutic advances in neurological disorders*. Nov 2015;8(6):274-293.
10. European public assessment report for Lemtrada (alemtuzumab). London: European Medicines Agency; 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003718/WC500150523.pdf. Accessed 2016.3.22.
11. LEMTRADA (ALEMTUZUMAB). *Application No.(BLA) 103948*. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2014: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM425409.pdf>. Accessed 2016.3.22.
12. Alemtuzumab. *Disposición Autorizante 4377/14*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); 2014: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2014/Dispo_4377-14.pdf. Accessed 2016.3.22.
13. Riera R, Porfirio GJ, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Apr 15 2016;4:Cd011203.
14. Zhang J, Shi S, Zhang Y, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Nov 27 2017;11:Cd010968.
15. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *Journal of clinical medicine research*. Feb 2018;10(2):88-105.
16. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS drugs*. Oct 2016;30(10):909-929.
17. Wang L, Qi CH, Zhong R, Yuan C, Zhong QY. Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients. *Medicine*. Feb 2018;97(8):e9908.
18. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. 2014: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-alemtuzumab-fad-document2>. Accessed February 2018.
19. Administración Nacional de Medicamentos AyTMA. Vademécum Nacional de Medicamentos. 2018: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>.
20. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. Feb 2018;24(2):96-120.
21. Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. 2017: http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color. Accessed February 2018.

22. Garcia Merino A, Ramon Ara Callizo J, Fernandez Fernandez O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodriguez-Antiguedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Mar 2017;32(2):113-119.
23. Cigna. 2017: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0153_coveragepositioncriteria_plasmapheresis.pdf. Accessed February 2018.
24. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). 2017: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2715/>. Accessed February 2018.
25. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 2017: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/alemtuzumab-psd-11-2014.pdf>. Accessed February 2018.
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2017: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf>. Accessed February 2018.
27. Haute Autorité de Santé (HAS). 2017: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2590010/fr/lemtrada-alemtuzumab-immunosuppresseur-selectif. Accessed February 2018.
28. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). 2016: <https://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medicare-Learning-Network-MLN/MLNMattersArticles/Downloads/MM9273.pdf>. Accessed February 2018.
29. Aetna. 2016: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0264.html. Accessed February 2018.
30. Anthem. 2017: https://www11.anthem.com/provider/noapplication/f4/s6/t0/pw_e235013.pdf?refer=ahpprovider. Accessed February 2018.
31. Recursos FNd. 2017: <http://www.fnr.gub.uy/search/node/alemtuzumab>. Accessed February 2018.
32. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (CSG). 2017: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed February 2018.
33. Plan Obligatorio de Salud (POS). 2017: <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4sIAAAAAAABAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAM6ZLMgnxbA7Wk0uLC0tSURNvEnNTcktKq0tzEJG4Agw2AxTMAAAA%3d>. Accessed February 2018.
34. Salud GEe. 2017: <http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-search.html>. Accessed February 2018.
35. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). 2017: <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=alemtuzumab&f=1>. Accessed February 2018.
36. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Plan Médico Obligatorio (PMO). 2004: https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php. Accessed February 2018.
37. Ministerio de Salud de la República Argentina. Sistema Único de Reintegro (SUR). 2017: <https://www.sssalud.gob.ar/sur/>. Accessed February 2018.
38. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). 2017: <http://conitec.gov.br/busca?searchword=alemtuzumab&searchphrase=all>. Accessed February 2018.