

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO DEL USO DE OCRELIZUMAB
COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA, EN COMPARACIÓN CON
ALEMTUZUMAB, NATALIZUMAB Y FINGOLIMOD EN PACIENTES PORTADORES
DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE ACTIVA (EMRR),
TRATADOS INICIALMENTE CON INTERFERÓN BETA 1B EN LA CAJA
COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL (C.C.S.S.)

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Biomédicas para optar al grado y
título de Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos

MARIO ANDRÉS MEDINA CÉSPEDES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

DEDICATORIA

A mi abuela Haydeé, por siempre creer en mí, por transmitirme su legado de amor, determinación y perseverancia, que trasciende el tiempo y su ausencia.

A mi novia Adriana por ser mi apoyo incondicional siempre, y una motivación para superar momentos difíciles y alcanzar metas. Gracias por ser un ejemplo y enseñarme tanto.

AGRADECIMIENTO

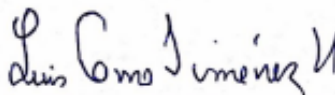
El principal agradecimiento a Dios quién me ha guiado y me ha dado la fortaleza para seguir adelante.

A todas las personas que de una y otra forma me apoyaron en la realización de este trabajo.

Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos



[PhD. Mariela Arias Hidalgo]
**Representante de la Decana
Sistema de Estudios de Posgrado**



[PhD. Luis Guillermo Jiménez Herrera]
Profesor Guía



[MSc. Eugenia Cordero García]
Lectora



[MSc. Miguel Barboza Elizondo]
Lector



[PhD. Luis Esteban Hernández Soto]
Director

Programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas



[Mario Andrés Medina Céspedes]
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO	iii
HOJA DE APROBACIÓN	iv
TABLA DE CONTENIDO.....	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	3
CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN	22
CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS.....	24
CAPÍTULO V. OBJETIVO GENERAL	25
CAPÍTULO VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
CAPÍTULO VII. ESTRATEGIA METODOLÓGICA.....	27
CAPÍTULO VIII. MATERIALES Y MÉTODOS	41
CAPÍTULO IX. RESULTADOS	42
CAPÍTULO X. DISCUSIÓN	47
CAPÍTULO X. CONCLUSIONES	52
CAPÍTULO XI. FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....	54
CAPÍTULO XII. LIMITACIONES.....	55
CAPÍTULO XIII. FACILIDADES.....	56
CAPÍTULO XIV. CONDICIONES ÉTICAS.....	57
CAPÍTULO XV. REFERENCIAS	58
CAPÍTULO XVI. ANEXOS	64

RESUMEN

La esclerosis múltiple es la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del sistema nervioso central, y actualmente es incurable. En Costa Rica, a diciembre de 2017, la prevalencia de la enfermedad fue de 8,9 casos por 100.000 habitantes. Los tratamientos de la esclerosis múltiple son de uso crónico, lo cual implica un alto costo para la Caja Costarricense de Seguro Social. La evidencia demuestra la efectividad de los anticuerpos monoclonales, sin embargo, el costo de estos fármacos es elevado, por lo cual se utilizan como terapias de segunda línea. El objetivo de este trabajo es estimar el impacto presupuestario de la introducción de ocrelizumab en segunda línea para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple recurrente activa, previamente tratados con interferón beta-1b, en comparación con natalizumab, fingolimod y alemtuzumab, desde la perspectiva institucional, con un horizonte temporal de 5 años.

Se hipotetizó que la introducción de ocrelizumab representaría un ahorro presupuestario significativo a lo largo de 5 años. Se utilizó un modelo de Análisis de Impacto Presupuestario considerando los diferentes porcentajes de administración de medicamentos utilizados, comparando el escenario de un caso base, en el cual se incluye el tratamiento de primera línea con interferón beta 1b y los de segunda línea (alemtuzumab, fingolimod y natalizumab), frente al escenario alternativo con la introducción de ocrelizumab en segunda línea. La evaluación de los costos (en dólares de los Estados Unidos, al tipo de cambio vigente) incluyó los recursos médicos directos (medicación, administración, manejo de la enfermedad, de eventos adversos y brotes o recaídas), exceptuando los tratamientos concomitantes y costos de hospitalización. Los datos de todos los costos unitarios se tomaron de la información provista a través del Sistema de Información y Suministros de la Caja Costarricense del Seguro Social, la cual ya fue publicada por Pastor Quirós y Ugalde en 2017, para la utilización proyectada para cada modelo, tanto el caso base como el alternativo.

Para la obtención de los datos sobre los recursos locales utilizados en el manejo de la enfermedad, se utilizó la Guía Nacional de Práctica Clínica para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple, de las estadísticas nacionales aportadas por Vasquez-Céspedes en 2017. Para comprobar la robustez de los resultados del modelo, se realizó una serie de análisis de sensibilidad determinísticos univariantes, que evalúan el impacto de los parámetros con más incertidumbre en el análisis. Los resultados indicaron que considerando una población diana de 360 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, los costos netos según el caso base, para un horizonte temporal, presupuestario de cinco años ascendieron a US\$ 60.356.284,21, en el escenario con ocrelizumab fueron de US\$ 57.445.976,96 lo cual representa una disminución en el impacto presupuestario de 4,82% (US\$ 8.084, 18 por paciente a los cinco años). Es importante acotar que el 87% del costo total, está concentrado en el rubro de costos farmacológicos. Se concluyó la introducción de ocrelizumab representa un ahorro presupuestario significativo a lo largo de los próximos cinco años. Mayores beneficios en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo en la mayoría de los pacientes, permite recomendar, tanto clínica como económicamente, el uso racional y progresivo del producto en este contexto.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is the most prevalent chronic inflammatory disease of the central nervous system and is currently incurable. In Costa Rica, as of December 2017, the prevalence of the disease was 8.9 cases per 100,000 inhabitants. Treatments for multiple sclerosis are chronic and involve a high cost for the Costa Rican Social Security (C.C.S.S.). Evidence shows the effectiveness of monoclonal antibodies; however, the cost of these drugs is high, so they are used as second-line therapies. The objective of this study is to estimate the budget impact of introducing ocrelizumab as a second-line treatment for patients with active relapsing multiple sclerosis previously treated with interferon beta-1b, compared to natalizumab, fingolimod, and alemtuzumab, from an institutional perspective over a 5-year horizon.

It was hypothesized that the introduction of ocrelizumab would represent significant budget savings over 5 years. A Budget Impact Analysis model was used, considering different medication administration percentages, comparing the base case scenario, which includes first-line treatment with interferon beta-1b and second-line treatments (alemtuzumab, fingolimod, and natalizumab), against the alternative scenario with the introduction of ocrelizumab as a second-line treatment. Cost evaluation (in United States dollars at the prevailing exchange rate) included direct medical resources (medication, administration, disease management, adverse events, and relapses), excluding concomitant treatments and hospitalization costs. Unit cost data were obtained from information provided by the Costa Rican Social Security's Information and Supply System, which was previously published by Pastor Quirós and Ugalde in 2017, for the projected utilization in both the base and alternative scenarios.

The National Clinical Practice Guidelines for the treatment of Multiple Sclerosis were used to obtain data on local resources used in disease management, along with national statistics provided by Vasquez-Céspedes in 2017. To test the robustness of the model's results, a series of deterministic univariate sensitivity analyses were performed, evaluating the impact of parameters with the highest uncertainty in the analysis. The results indicated that considering a target population of 360 patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis, the net costs according to the base case, for a 5-year budget horizon, amounted to US\$60,356,284.21, while in the scenario with ocrelizumab, they amounted to US\$57,445,976.96, representing a decrease in budget impact of 4.82% (US\$8,084.18 per patient over 5 years). It is important to note that 87% of the total cost is concentrated in the pharmaceutical cost category. It was concluded that the introduction of ocrelizumab represents significant budget savings over the next five years. The greater benefits in reducing relapses and a very manageable short-term dosing regimen in most patients allow for the clinical and economic recommendation of rational and progressive use of the product in this context.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características del Modelo de Análisis de Impacto Presupuestario.....	36
Tabla 2. Distribución del mercado en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Activa en Costa Rica del 2017-2022.	37
Tabla 3. Costos unitarios de los medicamentos en estudio.....	37
Tabla 4. Costo unitario de la administración de los medicamentos de estudio	37
Tabla 5. Costos unitarios de los recursos utilizados en el plan de minimización de riesgo y monitorización de las terapias modificadoras de la enfermedad, en pacientes con EMRR.	38
Tabla 6. Costos unitarios de los recursos utilizados para el manejo de los efectos adversos de las terapias modificadoras de la enfermedad, en pacientes con EMRR.....	39
Tabla 7. Costos unitarios de los recursos utilizados para el manejo de los brotes de EMRR activa.....	40
Tabla 8. Resultado del impacto presupuestario	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del Análisis de Impacto Presupuestario	36
Figura 2. Costo total anual por escenario	44
Figura 3. Impacto total anual del presupuesto entre escenarios	44
Figura 4. Costo total mensual por paciente con EMRR activa.....	44
Figura 5. Resultados del impacto presupuestario, según la distribución por tipo de costos por escenarios	45
Figura 6. Análisis de sensibilidad e impacto en el caso base a cinco años.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AIP: análisis de impacto presupuestario

AVAC: año de vida ajustado por calidad

C.C.S.S.: Caja Costarricense de Seguros Social

DMTs: Tratamientos Modificadores de la Enfermedad, por sus siglas en inglés

EBV: virus de Epstein-Barr, por sus siglas en inglés

EDSS: Expanded Disability Status Score, por sus siglas en inglés

EMA: agencia europea de medicamentos, por sus siglas en inglés

EM: Esclerosis Múltiple

EMPP: Esclerosis múltiple progresiva primaria

EMPS: Esclerosis múltiple progresiva secundaria

EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente

FDA: administración de alimentos y medicamentos, por sus siglas en inglés

ICER: tasa de costo-efectividad incremental, por sus siglas en inglés

IFN- β : interferón beta

IFN β -1^a im: interferón β -1a intramuscular

IFN β -1b sc: interferón β -1b subcutáneo

LCR: líquido cefalorraquídeo

LOM: lista oficial de medicamentos

LEMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

NCI: Instituto Nacional del Cáncer, por sus siglas en inglés

No-LOM: no incluidos en la lista oficial de medicamentos

NO: neuritis óptica

OIN: oftalmoplejía internuclear

PE: potenciales evocados

PBM: proteína básica de mielina

RM: resonancia magnética

S1P: esfingosina 1 fosfato, por sus siglas en inglés

SNC: sistema nervioso central

TME: terapias modificadoras de la enfermedad

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) que afecta a más de 2,5 millones de personas en todo el mundo (1). Aunque su causa exacta sigue siendo desconocida, la EM se considera una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunológico del cuerpo ataca y daña la mielina, sustancia que recubre y protege las fibras nerviosas (2). Como resultado, los pacientes con EM experimentan una variedad de síntomas que pueden afectar la movilidad, la sensibilidad, la vista, el equilibrio y la cognición (3).

Uno de los síntomas más comunes de la EM son las recaídas, también conocidas como brotes o exacerbaciones. Estas recaídas se caracterizan por la aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento de los existentes, y su duración puede variar desde unos pocos días hasta varias semanas o incluso meses (3). Aunque algunas recaídas pueden resolverse por sí solas, otras pueden requerir tratamiento con medicamentos para reducir la inflamación y acelerar la recuperación (4).

Además del impacto físico de la enfermedad, la EM también puede tener un gran impacto en la salud mental y económica de los pacientes y sus familias. Los síntomas impredecibles y debilitantes de la enfermedad pueden afectar la capacidad de los pacientes para trabajar, socializar y disfrutar de la vida, lo que puede llevar a la ansiedad, la depresión y la pérdida de la calidad de vida. Los costos asociados con el tratamiento de la EM pueden ser significativos, incluyendo medicamentos, visitas al médico, hospitalizaciones y terapias de rehabilitación (2).

A medida que la comprensión de la EM ha avanzado, también lo ha hecho el tratamiento de la enfermedad. En particular, se han desarrollado nuevos medicamentos biológicos que se dirigen a los procesos inmunológicos subyacentes que causan la EM (5). Estos medicamentos pueden ser muy efectivos para reducir el número y la gravedad de las recaídas, lo que puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, estos

medicamentos también pueden ser muy costosos, lo que plantea desafíos significativos para los pacientes y los sistemas de salud (6).

A pesar de estos desafíos, los nuevos tratamientos biológicos para la EM representan una importante oportunidad para los pacientes que buscan un alivio efectivo de los síntomas de la enfermedad. Con un enfoque en la prevención de las recaídas, estos medicamentos pueden ayudar a los pacientes a recuperar una mayor independencia y control sobre sus vidas, lo que puede tener un impacto positivo en su bienestar físico y emocional (7).

Si bien no existe una cura para la EM, el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) ha demostrado ser efectivo en reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas y retrasar la progresión de la enfermedad (8). Entre los TME disponibles para el tratamiento de la EM se encuentran los denominados "biológicos", que se dirigen a moléculas específicas en el sistema inmunológico que se sabe que desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Estos fármacos han demostrado ser altamente efectivos en ensayos clínicos y han sido aprobados por las agencias reguladoras de todo el mundo, aunque a menudo son más costosos que los tratamientos más antiguos (7).

Aunque el costo de los TME biológicos puede ser significativo a corto plazo, existe evidencia de que su uso puede tener un impacto positivo en los costos a largo plazo del cuidado de la EM. En particular, se ha demostrado que el uso de estos tratamientos puede reducir la frecuencia de hospitalizaciones y otros costos relacionados con la atención médica de la EM (8). Además, los pacientes que reciben estos tratamientos pueden experimentar una mejora en su calidad de vida y bienestar general (7).

Al proporcionar un mayor control sobre la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, estos tratamientos pueden tener un impacto significativo en la salud pública a largo plazo. Puntualmente, el impacto en el costo total anual para la institución prestadora de la mayoría de los servicios personales de salud (la C.C.S.S.) en el manejo y control de la EM, al incorporar estos medicamentos biológicos, podría traducirse en un ahorro presupuestario a largo plazo (2).

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial) y pérdida neuronal; su evolución puede consistir en recaídas-remisiones o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio) (1). Generalmente se manifiesta por un inicio con brotes caracterizados por signos clínicos de disfunción neurológica de diversa localización: trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, trastornos sensitivos, problemas urinarios, entre otros (2). Es la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del sistema nervioso central, afecta a más de 2 millones de personas a nivel mundial y actualmente es incurable (3).

La EM es tres veces más frecuente en mujeres que en varones. La edad de inicio por lo general se encuentra entre 20 y 40 años (un poco más tardía en varones que en mujeres), pero la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida. Los factores de riesgo bien establecidos para EM incluyen deficiencia de vitamina D, exposición al virus de Epstein- Barr (EBV) después de la infancia temprana y tabaquismo (1).

Al cabo de los años, en aproximadamente la mitad de los pacientes la enfermedad evoluciona de una forma en brotes a una fase progresiva que produce un grado de discapacidad, con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de los pacientes, así como una carga para el sistema sanitario y para la sociedad (2).

La EM puede comenzar en forma repentina o insidiosa. Los síntomas pueden ser acentuados o tan insignificantes que la persona tal vez no acuda al médico durante meses o años (3). Un estudio de resonancia magnética hecho por alguna causa no relacionada con la enfermedad puede revelar signos de EM asintomática (1).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen del sitio del SNC en que se encuentren las lesiones. Por lo general, en la exploración se identifican signos de disfunción neurológica, a menudo en sitios asintomáticos. Por ejemplo, una persona inicialmente puede tener síntomas de una extremidad pélvica y signos en ambas (1).

Los síntomas sensitivos son diversos e incluyen parestesia (como punzadas, comezón, hormigueo, prurito o ardor doloroso) e hipoestesia (disminución de la sensación, insensibilidad o una sensación de que la zona está “muerta”) (6). Son comunes también sensaciones desagradables (por ejemplo, que algunas partes del cuerpo están edematosas o húmedas, cruentas o envueltas apretadamente) (1). Las deficiencias sensitivas del tronco y los miembros pélvicos por debajo de una línea horizontal en el tronco (nivel sensitivo) sugieren que la médula espinal es el punto de origen de la perturbación sensitiva (3). Se suele acompañar de una sensación en banda y constricción alrededor del tronco. El dolor es un síntoma frecuente de la EM y lo presenta más de 50% de los pacientes (6). Puede surgir en cualquier sitio del cuerpo y cambiar con el paso del tiempo a otros sitios (4).

La neuritis óptica (NO) incluye disminución de la agudeza visual, penumbra visual o menor percepción del color (desaturación) en el campo central de la visión. Los síntomas pueden ser leves o evolucionar hasta la pérdida visual grave. En raras ocasiones se pierde del todo la percepción lumínica (1). Por lo general los síntomas visuales son monoculares, pero pueden afectar ambos ojos. Antes de la pérdida visual o al mismo tiempo, suele haber dolor peri orbitario (agravado por movimientos de los ojos). Se puede identificar un defecto pupilar aferente. Los datos del examen del fondo de ojo pueden ser normales o señalar edema del disco óptico (papilitis) (6). La palidez de este (atrofia óptica) a menudo es consecuencia de la NO.

La debilidad de las extremidades se puede manifestar en la forma de pérdida de la potencia, velocidad o de la destreza, fatiga o trastornos de la marcha (1). La debilidad inducida por el ejercicio es una manifestación característica de la EM que corresponde al tipo de neurona motora superior y a menudo se acompaña de otros signos piramidales como espasticidad,

hiperreflexia y signo de Babinski (6). En ocasiones se pierde un reflejo tendinoso (lo que parece ser alguna lesión de neurona motora baja) si una lesión de la EM interrumpe las fibras reflejas aferentes en la médula espinal (1).

La debilidad facial es consecuencia de la lesión en la protuberancia anular y puede tener manifestaciones similares a la parálisis de Bell idiopática. A diferencia de la parálisis de Bell, la debilidad facial en la EM no se asocia con pérdida de la sensibilidad ipsilateral del gusto o con dolor retroauricular (1).

La espasticidad se acompaña a menudo de espasmos musculares espontáneos e inducidos por movimiento (1). Más de 30% de los sujetos con EM tiene espasticidad que va de moderada a intensa, particularmente en las extremidades pélvicas (6). Se suele acompañar de espasmos dolorosos e interfiere en la capacidad de desplazarse, trabajar o el cuidado personal (1). En ocasiones, la espasticidad representa un apoyo al peso corporal durante el desplazamiento. En estos casos, las medidas para combatir la espasticidad pueden causar más daño que beneficio (9).

La visión borrosa en la EM puede ser consecuencia de la neuritis óptica o de la diplopía (visión doble); si el síntoma se resuelve con la oclusión de un ojo, la causa es diplopía (3). La diplopía puede ocurrir a causa de oftalmoplejía internuclear (OIN) o de parálisis del sexto par craneal (en raras ocasiones el tercero o el cuarto). La OIN consiste en dificultad para la aducción de un ojo por lesión en el fascículo longitudinal medial ipsilateral. En el ojo en aducción se observa nistagmo acentuado y con una pequeña desviación asimétrica. La presencia de OIN en ambos ojos sugiere fuertemente EM (1).

Otras perturbaciones frecuentes de la mirada en casos de EM incluyen: 1) parálisis en la visión horizontal; 2) síndrome de “uno y medio” (parálisis de la visión horizontal y además OIN), y 3) nistagmo pendular adquirido (4).

La ataxia, por lo general, se manifiesta como temblores cerebelosos (1). También puede abarcar la cabeza y el tronco o la voz, produciendo una disartria cerebelosa característica (lenguaje entrecortado). El vértigo puede aparecer de repente por lesiones en el tronco del

encéfalo, que de manera superficial parece una laberintitis aguda. Puede ocurrir hipoacusia en la EM, pero es poco común (6).

Tipos de EM

Se han descrito tres tipos de EM:

1. Esclerosis múltiple recidivante/remitente (EMRR), que comprende 90% de los casos de EM al inicio y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas (rara vez de horas). Con los ataques iniciales, a menudo hay recuperación sustancial o completa en las siguientes semanas o meses, pero los ataques que continúan con el paso del tiempo presentan recuperación menos evidente. En el lapso entre brotes están estables las funciones neurológicas (1).

2. Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS), que siempre comienza como una EMRR. Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recurrente cambia, produciéndose un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva) (1). La EMPS origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la EMRR.

Para pacientes con EMRR, el riesgo de desarrollar EMPS es cercano a 2% por año, lo que significa que la mayor parte de EMRR finalmente evolucionará a EMSP. Esta última parece representar una etapa tardía de la misma enfermedad subyacente en forma de EMRR (1).

3. Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), que explica alrededor de 10% de los casos. Las personas no experimentan ataque, sino un deterioro funcional constante desde que inicia la enfermedad. Comparada con la EMRR, la distribución por género es más equitativa, la enfermedad inicia en etapas avanzadas de la vida (mediana de edad cercana a 40 años) y la incapacidad se desarrolla con rapidez (al menos con respecto al inicio del primer síntoma clínico). A pesar de las diferencias mencionadas, la EMPP al parecer constituye la misma enfermedad de fondo que la EMRR (1).

Patología

Las lesiones nuevas de EM comienzan con un manguito perivenular de tipo inflamatorio a base de mononucleares, particularmente linfocitos T y macrófagos que también infiltran la sustancia blanca vecina (3). Se transgrede la barrera hematoencefálica en los sitios de inflamación, pero a diferencia de la vasculitis, se conserva y queda indemne la pared vascular. En el borde anterior de las lesiones se observa gran número de células CD8 citotóxicas. También se advierte afectación del sistema inmunitario humoral; una cantidad reducida de linfocitos B infiltran el sistema nervioso, y en las vainas de mielina en degeneración aparecen autoanticuerpos específicos de dicha sustancia y el complemento es activado (1).

Las áreas bien delineadas de desmielinización son el sello patológico distintivo de las lesiones de la EM y al inicio de la lesión quística hay indicios de degeneración de mielina (4). Aunque es típico que los axones permanezcan intactos, a veces se observa destrucción axonal parcial o completa, en especial con las lesiones muy inflamatorias (3).

En algunas lesiones, los oligodendrocitos supervivientes o aquellos que se diferencian a partir de células precursoras pueden producir mielinización parcial de los axones desnudos residuales, produciendo lo que se conoce como placas de sombra (6).

Sin embargo, en muchas lesiones existen precursores oligodendrocíticos, pero no se diferencian hasta formar células maduras productoras de mielina (1). Por lo tanto, una meta terapéutica importante es fomentar la remielinización para proteger a los axones (3). Conforme evolucionan las lesiones, existe proliferación prominente de astrocitos (gliosis), y el término esclerosis se refiere a estas placas glióticas con textura de caucho o endurecida en la necropsia (6).

En cada nueva lesión de EM hay daño a los axones; la pérdida acumulativa de axones parece ser la principal causa de incapacidad neurológica progresiva e irreversible en la EM. Hasta 70% de los axones se pierde en los haces corticoespinales laterales (p. ej., motores) en pacientes con paraparesia avanzada por EM. La desmielinización puede producir un menor apoyo trófico para los axones, redistribución de los conductos iónicos y desestabilización de

los potenciales de acción de membrana. Los axones se pueden adaptar al inicio, pero finalmente ocurre degeneración distal y retrógrada (axonopatía por degeneración “retrógrada”).

Las placas activas crónicas son lesiones preexistentes de materia blanca que exhiben evidencia de inflamación persistente, pérdida axonal progresiva y expansión concéntrica gradual, con gran número de células de la microglia en el borde anterógrado de las lesiones crecientes, pero sin desorganización de la barrera hematoencefálica (6).

Los estudios recientes en EM progresiva resaltan que la lesión primaria a la corteza cerebral tiene una participación importante (1). En la EM son frecuentes las placas corticales, pero no suelen observarse en la resonancia magnética (RM); a veces se extienden en sentido superior desde lesiones de la sustancia blanca adyacente o bien se ubican dentro de la corteza o debajo de la piamadre (6).

Los folículos linfoides ectópicos son conjuntos de linfocitos B, T y células plasmáticas situadas en la porción superficial de las meninges, sobre todo cubriendo a los surcos corticales profundos; también se observan conjuntos similares en los espacios perivasculares; los folículos linfoides ectópicos están vinculados desde el puntos de vista topográfico con desmielinización de fondo y pérdida neuronal en la corteza cerebral y se cree que ciertos factores difusibles de estas células linfoides gobiernan la desmielinización cortical subpial y la neurodegeneración (1).

La muerte axónica y neuronal puede ser consecuencia de excitotoxicidad mediada por glutamato, lesión oxidativa, acumulación de hierro, insuficiencia mitocondrial o combinaciones de estas, que ocurren como consecuencia del daño por radicales libres o por acumulación o delección en el ADN mitocondrial (1).

En la EMRR, la inflamación se relaciona con la infiltración focal de linfocitos y monocitos en el parénquima perivenular relacionada con la alteración de la barrera hematoencefálica y la desmielinización activa (9). En contraste, la inflamación en la EM progresiva es más difusa y se caracteriza por activación microglial diseminada en grandes áreas de sustancia

blanca, relacionadas con tinción de mielina disminuida y lesión axónica (“sustancia blanca sucia”) (1). Los astrocitos activados inducidos por la microglia también pueden contribuir al daño tisular (6).

Estas observaciones implican que hay inflamación continua debajo de una barrera hematoencefálica parcialmente reparada en muchos pacientes con EM progresiva, y este rasgo podría explicar la incapacidad de las inmunoterapias que no cruzan la barrera hematoencefálica para beneficiar a los pacientes con EMRR (6).

La conducción nerviosa en los axones mielínicos se realiza de manera saltatoria, lo cual significa que el impulso brinca de un nódulo de Ranvier al siguiente sin despolarizar la membrana axónica sobre la cual está la vaina de mielina en la zona inter nodal (1).

Esto hace posibles velocidades de conducción considerablemente mayores (alrededor de 70 m/s) que las bajas velocidades (alrededor de 1 m/s) generadas en la propagación continua en nervios amielínicos. Hay bloqueo de la conducción cuando el impulso nervioso no puede atravesar el segmento desmielinizado; esto se observa cuando la membrana del axón en reposo se hiperpolariza por la exposición de los conductos (canales) del potasio dependientes de voltaje que normalmente están ocultos debajo de la vaina de mielina. El fenómeno desmielinizante a menudo causa un bloqueo de conducción temporal, antes de que los conductos del sodio (concentrados originalmente en los nódulos) tengan la posibilidad de redistribuirse en el axón desnudo (sin mielina) (1).

La desmielinización es el sello distintivo de la enfermedad y al inicio de la lesión quística hay indicios de degeneración de mielina. La EM no es sólo una enfermedad de la mielina, cada vez se reconoce más la patología neuronal como un contribuyente sustancial a la discapacidad neurológica irreversible. La inflamación, desmielinización y formación de placa también están presentes en la corteza cerebral, y cada vez se reconoce más la pérdida de axones, indicativa de la muerte de neuronas, sobre todo en casos avanzados (1).

Los conceptos actuales de la patogenia de EM sugieren una respuesta autoinmunitaria proinflamatoria dirigida contra un componente de la mielina del SNC y quizá contra otros

elementos neurales. La proteína básica de mielina (PBM), una proteína intracelular que participa en la compactación de mielina, es un antígeno importante de los linfocitos T en la encefalomiелitis alérgica experimental, un modelo de laboratorio y probablemente también en EM en seres humanos. Se han identificado linfocitos T activados, reactivos contra PBM en la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el interior de las lesiones de EM (1).

También parece ser necesaria la activación de los linfocitos B y la respuesta de anticuerpos para el desarrollo pleno de las lesiones de desmielinización (5). En las lesiones de EM se observan poblaciones clonales restringidas de linfocitos B de memoria activados, con exposición al antígeno y células plasmáticas, en estructuras similares a los folículos linfoides recubriendo las meninges sobre la corteza cerebral, así como en el líquido cefalorraquídeo. Poblaciones clonales similares o idénticas se encuentran en cada compartimiento, lo que indica una respuesta de linfocitos B muy dirigida que ocurre localmente en el SNC en casos de EM (1).

En cada nueva lesión de EM hay daño a los axones; la pérdida acumulativa de axones parece ser la principal causa de incapacidad neurológica progresiva e irreversible en la EM (1).

Hasta 70% de los axones se pierde en los haces corticoespinales laterales en pacientes con paraparesia avanzada por EM; los estudios longitudinales con RM sugieren que hay pérdida axónica progresiva con el paso del tiempo en lesiones establecidas, inactivas. La desmielinización puede producir un menor apoyo trófico para los axones, redistribución de los conductos iónicos y desestabilización de los potenciales de acción de membrana (1). Los axones se pueden adaptar al inicio, pero finalmente ocurre degeneración distal y retrógrada. Por tanto, favorecer la remielinización permanece como un objetivo terapéutico importante (1).

Diagnóstico

No se dispone de un método definitivo para diagnosticar EM. Los criterios diagnósticos de EM clínicamente definida exigen documentar dos o más episodios de síntomas y dos o más

signos que reflejen alteraciones en los fascículos de sustancia blanca anatómicamente no vecinos del SNC (6).

Los síntomas deben durar más de 24 horas y surgir como episodios separados por un mes o más (ver anexo). En pacientes que tienen solo uno de los dos signos necesarios en la exploración neurológica, el segundo puede documentarse como una prueba anormal, como RM o potenciales evocados (PE) (1). De la misma forma, en el esquema diagnóstico más reciente, el segundo episodio clínico (en el tiempo) puede apoyarse solamente en los datos de la RM, que consisten en el desarrollo de nuevas lesiones focales en la sustancia blanca en la RM o en la presencia simultánea de lesiones con reforzamiento y lesiones sin reforzamiento en una ubicación asintomática (1). En personas que experimentan evolución gradual de su discapacidad durante seis meses o más sin recurrencias sobreañadidas, se puede recurrir a la cuantificación de IgG intrarraquídea y métodos visuales de PE para corroborar el diagnóstico de EMPP (6).

Tratamiento

La evaluación de los pacientes con esclerosis múltiple puede ser problemática, porque la enfermedad puede afectar a aspectos muy diversos del funcionamiento del sistema nervioso central y su curso también es muy variable. La Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) es uno de los instrumentos que más se utilizan para evaluar la progresión de la enfermedad (1), (9), (ver anexo).

La calificación del Expanded Disability Status Score (EDSS) es un índice ampliamente reconocido que refleja las deficiencias neurológicas en la EM (9). Muchos individuos con valores de EDSS menores de 3.5 tienen EMRR, caminan normalmente y no están discapacitados; en cambio, quienes muestran puntuaciones EDSS mayores de 4.0 tienen la forma progresiva de la enfermedad (EMPS o EMPP), deficiencias de la locomoción y discapacidad ocupacional (1), (9).

Se han realizado diversos estudios para analizar la utilidad de la escala EDSS para cuantificar la discapacidad en esclerosis múltiple y registrar los cambios en ésta a lo largo del tiempo. Se usa mucho en los ensayos clínicos de nuevas terapias para la enfermedad (10).

El tratamiento de la EM se divide en varias categorías: 1) el tratamiento de los ataques agudos a medida que surgen; 2) la administración de fármacos que modifican la enfermedad y que reducen la actividad biológica de la EM, y 3) medidas sintomáticas. A la fecha no existen tratamientos que favorezcan la remielinización o la reparación neural, pero se encuentran bajo investigación varios métodos prometedores (1).

Dentro de los fármacos que modifican la enfermedad y que reducen la actividad biológica, algunos se clasifican como de primera línea y otros de segunda línea. De acuerdo con el NCI (Instituto Nacional del Cáncer, por sus siglas en inglés) un tratamiento de primera línea es el primer tratamiento que se administra para una enfermedad. Con frecuencia, forma parte de un conjunto estándar de tratamientos. Cuando se usa sola, la terapia de primera línea es el tratamiento aceptado como el mejor (1).

Un tratamiento de segunda línea es aquel que se administra cuando el tratamiento inicial (terapia de primera línea) no es eficaz o deja de ser eficaz (1).

Para diciembre de 2017, la FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés, había aprobado 15 medicamentos modificadores del curso de la enfermedad, entre ellos los anticuerpos monoclonales: natalizumab, alemtuzumab, daclizumab y ocrelizumab (la primera terapia inhibidora de células B) (5), (7), (8).

Hay más de una docena de fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores aprobados por organismos reguladores para el tratamiento de EMRR (1), (8). En ensayos clínicos fase 3 se ha mostrado que todos reducen la frecuencia de recaídas clínicas y la evolución de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética (RM) en las formas recidivantes de EM. Sin embargo, es importante señalar que la eficacia relativa de los distintos fármacos no se ha evaluado en estudios de comparación directa y que las comparaciones entre estudios son inexactas (1). No obstante, dado el panorama cada vez más complejo del tratamiento para

EM, por conveniencia la descripción de estos fármacos se dividió en los que se usan con más y menos frecuencia, y también por una estimación de su nivel de eficacia relativa percibida (modesto, moderado o alto) (8). Esto debe servir sólo como guías muy generales, existe una variación considerable en los patrones de práctica clínica, así como en la disponibilidad de los fármacos en distintas partes del mundo (7).

Interferón beta

El IFN- β es un interferón de clase I identificado originalmente por sus propiedades antivirales (1). Su eficacia en la EM quizá es consecuencia de propiedades inmunomoduladoras como:

- 1) expresión minusreguladora de moléculas de MHC en las células presentadoras del antígeno
- 2) reducción de los valores de citocinas proinflamatorias e incremento de las citocinas reguladora
- 3) inhibición de la proliferación de linfocitos T
- 4) limitación del movimiento de células inflamatorias en el SNC (1).

El IFN- β reduce la tasa de ataques y mejora los marcadores de gravedad de la enfermedad como la progresión a EDSS y la carga de la enfermedad documentada por RM (11). Hay que pensar en el uso de IFN- β en individuos con EMRR o EMPS y recurrencias sobreañadidas. Ensayos clínicos comparativos directos (“head to head”) sugieren que dosis de IFN- β mayores y más frecuentes pueden tener una eficacia mayor, pero también crece la posibilidad de inducir la aparición de anticuerpos neutralizantes, lo cual puede disminuir el beneficio clínico (1), (12).

Dependiendo del tipo de interferón, dosis y administración varían:

- El IFN- β 1a (Avonex), 30 μ g, se administra por inyección intramuscular una vez cada semana (1), (12).

- El IFN- β 1a (Rebif), 44 μ g, se administra por inyección subcutánea tres veces por semana (1), (12).
- El IFN- β 1b (Betaferon o Extavia), 250 μ g, se administra por inyección subcutánea en días alternos (1), (11).
- El IFN- β 1a pegilado (Plegridy), 125 μ g, se administra por inyección subcutánea cada 14 días (1), (11).

El IFN- β 1a pegilado es un interferón al que se unió en forma covalente una sola molécula lineal de metoxi poli(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído de 20 000 daltons; la molécula pegilada contribuye a una menor eliminación in vivo, lo que permite la administración menos frecuente (1), (11).

Entre los efectos adversos comunes de la aplicación de IFN- β están síntomas similares a gripe (fiebre, escalofrío y mialgia) y anomalías de poca importancia en los estudios corrientes de laboratorio (como cifras mayores en los estudios de función hepática o linfopenia) (1). En contadas ocasiones surge hepatotoxicidad más grave. La aplicación subcutánea de IFN- β también causa reacciones en el sitio de inyección (dolor, rubor, endurecimiento y en contadas ocasiones necrosis de la piel) (11).

Los efectos adversos por lo común se corrigen con la aplicación concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. Se han señalado depresión, mayor espasticidad y cambios de la esfera cognitiva, aunque las manifestaciones en cuestión también pueden provenir de la enfermedad de fondo. Sea como sea, los efectos adversos de la administración de IFN- β por lo común ceden con el paso del tiempo (1). Cerca del 2 al 10% de los receptores de IFN- β 1a (Avonex), 15 a 25% de los tratados con IFN- β 1a (Rebif) y 30 a 40% de los receptores de IFN- β 1b (Betaseron/Extavia) desarrollan anticuerpos neutralizadores contra IFN- β , que pueden desaparecer con el tiempo (11), (12).

Menos del 1% de los pacientes tratados con IFN- β -1a pegilado desarrolla anticuerpos neutralizadores (1).

En el caso del individuo cuya evolución es satisfactoria con el tratamiento, la presencia de anticuerpos no debe afectar este último (13). Al contrario, en el paciente con evolución insatisfactoria con el tratamiento, se considera uno diferente, incluso si no se detectan anticuerpos (1). En todos los esquemas internacionales de manejo de la EM, se colocan a los tres interferones en la misma línea primaria de uso, como fármacos equivalentes en eficacia y seguridad (13), (14).

La escogencia entre ellos se basa prácticamente en disponibilidad, costos y un acuerdo entre el médico y el paciente en lo que respecta a la comodidad de aplicación (subcutánea o intramuscular), así como la carga semanal de aplicación, de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente (13). El mantenimiento del interferón como tratamiento de base se da si se logra controlar la actividad de la enfermedad, con puntos de seguimiento clínicos o radiológicos: sin acumular muchos brotes (medido con la tasa anual de recaídas), aumentar discapacidad (medido con las escalas de discapacidad), o aumento de lesiones desmielinizantes en RM (13), (14).

Fingolimod

Fingolimod es un modulador de la esfingosina 1-fosfato (S1P, sphingosine-1-phosphate) que evita la salida de linfocitos de órganos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos y el bazo (1). Fingolimod reduce la tasa de ataque y mejora de manera sustancial todas las medidas de gravedad de la enfermedad en la esclerosis múltiple (1), (15). Es bien tolerado y el programa de dosificación oral diario lo hace conveniente para los pacientes (1). Un estudio aleatorizado de fase 3 comparativo demostró la superioridad del fingolimod sobre el IFN β -1a en dosis bajas (semanal) (1), (15). El fingolimod se clasifica como un medicamento modificador de la enfermedad de efectividad moderada (1).

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de fingolimod se encuentran las alteraciones del ritmo cardiaco (bradicardia severa, bloqueo auriculoventricular, entre otras) (1), (15). Es por esto por lo que fingolimod no debe ser administrado concomitantemente con antiarrítmicos clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). También puede presentarse edema macular secundario al uso de

fingolimod, siendo los pacientes con diabetes mellitus o antecedente de uveitis más propensos a generarlo (15).

Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$, molécula de adherencia celular que se expresa en la superficie de los linfocitos (1). Impide que estos últimos se unan a las células endoteliales, con lo cual evita que dichas células traspasen la barrera hematoencefálica y entren al sistema nervioso central (16). El natalizumab es altamente efectivo para reducir el índice de ataque y mejora en grado significativo todos los índices de intensidad de la enfermedad en esclerosis múltiple (clínica y de resonancia magnética).

Aún más, es perfectamente tolerado y el plan posológico de administración intravenosa cada mes puede tornarlo muy cómodo para los pacientes. El natalizumab se clasifica como un medicamento modificador de la enfermedad muy eficaz (1).

Los pacientes en manejo con interferón beta o acetato de glatiramero pueden ser cambiados directamente a manejo con natalizumab, siempre y cuando no presenten citopenias ni otras anormalidades asociadas al manejo previo (17).

El natalizumab está contraindicado en pacientes con infecciones o neoplasias malignas activas (excepto en los carcinomas basocelulares de piel) (16), (17). Está contraindicado también en pacientes con enfermedad de Crohn inmunosuprimidos o con enfermedades concomitantes importantes que hayan presentado infecciones oportunistas (16). El natalizumab se excreta por leche materna humana, y se desconoce su efecto sobre el recién nacido y el lactante, por lo que está contraindicado su uso en pacientes gestantes y lactantes (17).

El efecto adverso más importante para mencionar con el uso del natalizumab, es la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP), la cual es producida por la reactivación

a nivel de SNC del poliomavirus JC, la cual no tiene en la actualidad un manejo específico y puede ser potencialmente mortal para los pacientes (1), (16), (17).

Alemtuzumab

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52, que se expresa en monocitos y linfocitos (1). Causa agotamiento de linfocitos (de linfocitos T y B) y cambia la composición de los subgrupos de linfocitos. Ambos cambios, en particular el impacto sobre los subgrupos de linfocitos, son de larga duración. En dos ensayos clínicos fase 3 que usaron dosis altas de IFN β -1a tres veces a la semana como comparador activo, alemtuzumab redujo mucho la tasa de ataques y mejoró de manera significativa las mediciones de gravedad de la enfermedad en pacientes con EM (18).

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de alemtuzumab resaltan las enfermedades autoinmunes secundarias (18). Dentro de estas resaltan nefropatías y hemorragia alveolar por enfermedad antimembrana basal y hepatitis autoinmune (1). Otros de los efectos adversos menos frecuentes asociados al uso de alemtuzumab son reactivación de tuberculosis, meningitis por listeria y trastornos linfoproliferativos asociados a infección por el virus de Epstein-Barr (1), (18).

Alemtuzumab atraviesa barrera hematoplacentaria, y por lo tanto tiene potencial embriotóxico, y es por esto que está contraindicado su uso en la gestación (18).

Ocrelizumab

Ocrelizumab fue aprobada por FDA en marzo de 2017 y posteriormente por la EMA, Agencia Europea de Medicamentos por sus siglas en inglés, en enero de 2018 para tratamiento de esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), basándose en los ensayos clínicos aleatorizados OPERA I y OPERA II, los cuales demostraron eficacia en EMPP al compararlo contra placebo inicialmente y luego con interferón β -1a (19), (20). A la fecha, no existen estudios comparativos entre ocrelizumab y

las distintas terapias modificadoras de la enfermedad, aprobadas para la EMRR, que arrojen evidencia de la seguridad relativa y eficacia (8) (21). En 2019, McCool y colaboradores publicaron un estudio en el que utilizaron revisiones sistemáticas y metaanálisis con el fin de comparar de manera indirecta la eficacia relativa y la seguridad del ocrelizumab en comparación con las demás terapias modificadoras de la enfermedad en EMRR (22).

Los resultados demostraron que el ocrelizumab tiene una eficacia comparable o superior con todas las demás terapias modificadoras de la enfermedad en todas las variables clínicas analizadas y un perfil de seguridad similar, lo cual indica que corresponde a una alternativa valiosa para el tratamiento de los pacientes con EMRR (22). Además, en 2018, Luchetta y colaboradores realizaron un metaanálisis que incluía 33 estudios clínicos en el que se determinó que alentuzumab, natalizumab y ocrelizumab son los medicamentos más efectivos para disminuir el índice de recaídas anuales en el tratamiento de la EMRR (7). Por último, ocrelizumab ha demostrado disminuir la progresión de la EMPP (7), (22), (23). Con respecto a su perfil de seguridad, también existe evidencia que las terapias inhibitoras de células B poseen un perfil de efectos adversos modesto (24), (25), (26).

En los últimos años han surgido nuevos tratamientos para retardar la progresión de EMRR, tanto inmunomoduladores como inmunosupresores (8). Sin embargo, los medicamentos aprobados hasta la fecha sólo permiten la modificación del curso de la enfermedad, retrasando su progresión y evitando las recidivas (8), (27).

Esclerosis Múltiple en Costa Rica

De acuerdo con estadísticas nacionales aportadas por el estudio de Vázquez y Céspedes, a diciembre de 2017, la prevalencia de EM fue de 8,9 casos por 100.000 habitantes, tomando en cuenta una población de 5.022.000 habitantes. La incidencia de esclerosis múltiple en Costa Rica, desde 1990 hasta el 2017 fue de 0,7 a 8,3 respectivamente de acuerdo con el ajuste de crecimiento poblacional (28).

En esta revisión de la casuística nacional, ellos incluyeron un total de 445 pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple que cumplían con los criterios de McDonald, de los

cuales 361 (81%) presentó la variante remitente recurrente, 72 (16,2%) una forma secundaria progresiva y solo 12 (2,7%) la forma primaria progresiva. Con respecto al tratamiento, el 96,2% de los casos recibió algún tipo de tratamiento inmunomodulador. El interferón fue la terapia de inicio en el 84,8% de los pacientes, y en un 5,9% se asoció este tratamiento con azatriopina. Durante la evolución, el 48,9% de los pacientes requirió cambio de la terapia inicial, siendo las principales causas la falla terapéutica y las reacciones adversas, una con el 34,4% y la otra con el 6,3%, respectivamente. Al finalizar el estudio en el 2017, un 86% de los pacientes se encontraba en tratamiento, siendo los interferones la terapia más frecuente, seguido por el fingolimod y el natalizumab (28).

Sistema de Salud de Costa Rica

La totalidad de los pacientes con esclerosis múltiple, salvo contadas excepciones, reciben atención por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.) (2). Por disposición constitucional, el Servicio de Salud que presta la C.C.S.S. es universal y solidario y cubre a todos los habitantes del país, con sujeción a las disposiciones reglamentarias vigentes (2).

En congruencia con lo anteriormente indicado, la Ley General de Salud define a la salud de la población como un bien de interés público y estipula que es una función esencial del Estado velar por la salud de los costarricenses, garantizando el derecho a las prestaciones de salud a todos los habitantes del país (2), (29).

Por medio de la Ley 6914, denominada “Reglamento para la compra de medicamentos, materias primas, reactivos y envases” y, adicionalmente, la Ley de Contratación Administrativa y su reglamento, la Caja Costarricense del Seguro Social adquiere los insumos y medicamentos necesarios para su gestión (2).

El Decreto N° 19343-S es el instrumento normativo que contiene la relación oficial de medicamentos que deben ser utilizados por los servicios públicos en salud en la Caja Costarricense del Seguro Social. Este incluye el Formulario Terapéutico Nacional o la Lista Oficial de Medicamentos (2).

La Lista Oficial de Medicamentos (LOM) muestra toda la medicación ofrecida por los centros de salud de la C.C.S.S. Cada uno está catalogado por tipo y clase, este documento cuenta con 457 principios activos en 648 presentaciones farmacéuticas (2), (30).

Para el tratamiento de primera línea de la enfermedad a nivel institucional, en la Lista Oficial de Medicamentos 2014 de la C.C.S.S. se encuentran disponibles los interferones beta: interferón β -1a intramuscular (IFN β -1a im) e interferón β -1b subcutáneo (IFN β -1b sc) (2), (30).

Estos medicamentos son del tipo LOM almacenables, lo que quiere decir que su adquisición es por medio de licitaciones o compras anualizadas y se utiliza cuando los volúmenes de los productos son muy altos (2), (30).

En la práctica médica habitual a nivel institucional, se inicia tratamiento de interferón β -1b subcutáneo e interferón β -1a 22 μ g subcutáneo en alta carga lesional por resonancia magnética (9 o más lesiones). También consideran estas opciones si aparecen lesiones activas aun cuando sea baja carga lesional (en el raro caso que aun así no cumpla con criterios de esclerosis múltiple clínicamente diagnosticada) (2).

Hasta el año 2013, en Costa Rica se comenzaron a utilizar dos productos de segunda línea: natalizumab y fingolimod. Estos productos son adquiridos por medio del mecanismo de adquisición de medicamentos no incluidos en la lista oficial de medicamentos (no-LOM). Este mecanismo de compra se utiliza cuando el producto no está en la Lista Oficial de Medicamentos y cada paciente realiza el trámite (2).

Aunque hay consenso de que las terapias modificadoras de la enfermedad pueden reducir la frecuencia de recaídas, su beneficio relativo (efectividad comparada entre una y otra) en la disminución de nuevas recaídas, o la progresión de la discapacidad, permanece poco claro debido al limitado número de estudios con comparaciones directas (2).

El análisis de impacto presupuestario de Pastor y Ugalde sobre alemtuzumab (utilizando un modelo teórico predictivo que emplea información proporcionada por la C.C.S.S.) demostró

que la incorporación de alemtuzumab representa un ahorro presupuestario significativo a lo largo de un horizonte de cinco años. Los beneficios adicionales en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo en la mayoría de los pacientes permiten recomendar, el uso racional y progresivo del producto en este contexto, tanto clínica como económicamente (2).

Para poder clasificar los análisis económicos de las intervenciones en salud, es importante tener en cuenta que se está evaluando (costos, resultados, ambos) y de cuantas intervenciones (de una sola evaluación parcial, o de dos o más alternativas- evaluaciones completas) (2). El escenario más completo de evaluación de una intervención en salud es cuando se evalúan sus resultados y costos y se comparan estos con los de otra u otras intervenciones que se utilicen bajo la misma indicación que se propone la intervención bajo evaluación (14).

Un Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) predice cómo un cambio en la combinación de fármacos y otras terapias usadas para tratar una condición particular de salud tendrá un impacto en la trayectoria del gasto en esa condición (31). Puede ser utilizado para la planificación de presupuesto, previsión, y para calcular el impacto de los cambios en la tecnología de la salud en las primas de los seguros de salud (Mauskopf) (2), (31).

CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN

La inversión presupuestaria en terapias para la Esclerosis múltiple implica costos elevados (23), el costo económico anual del tratamiento de la esclerosis múltiple en Estados Unidos es de aproximadamente \$10 billones (3).

Los tratamientos de la esclerosis múltiple son de uso crónico, lo cual se traduce en un impacto importante a nivel presupuestario para la C.C.S.S. En el 2015, la inversión en tratamientos de primera línea rondó los \$3.800.000 y en 2016 (primer semestre) el costo de las terapias de segunda línea al momento (natalizumab y fingolimod) se calculó en \$1.500.000 (2).

El costo económico del tratamiento crónico de los pacientes con EM en la C.C.S.S. requiere de especial atención, dado que es imprescindible que cumpla con una serie de requerimientos, entre los cuales destacan: seguridad, modificación del curso de la enfermedad y costo-eficacia (2).

Por ende, resulta de gran importancia determinar cuáles tratamientos de segunda línea podría impactar de manera directa la inversión presupuestaria de la C.C.S.S. para el tratamiento de EMRR y traducirse en ahorro institucional significativo en un lapso de 5 años, en comparación con otros fármacos ya utilizados.

En el caso del ocrelizumab, un análisis de impacto presupuestario es especialmente relevante debido a los altos costos del medicamento y la frecuencia con la que se administra. Por lo tanto, es importante conocer el impacto que tendrá la inclusión de este tratamiento en el presupuesto de la institución de salud y cómo se ajustará el presupuesto para cubrir los costos asociados. También es importante considerar el efecto que tendrá en la asignación de recursos a otros tratamientos o procedimientos (22).

Este análisis permite cuantificar los costos asociados con la implementación de un nuevo tratamiento (22). En el caso de ocrelizumab, este análisis puede ayudar a los hospitales a determinar el presupuesto necesario para cubrir los costos de la droga y los costos asociados

con la administración del medicamento. Esto incluye el costo del personal de enfermería y otros recursos necesarios para administrar la infusión de la droga (22).

También permite a las instituciones médicas considerar el costo en relación con el beneficio que se obtiene con el tratamiento. En el caso de la esclerosis múltiple, ocrelizumab puede reducir la tasa de recaídas y la progresión de la discapacidad en los pacientes. Por lo tanto, los hospitales pueden justificar la incorporación de ocrelizumab en su arsenal terapéutico al evaluar la relación costo-beneficio que ofrece el medicamento (22).

Evaluar los costos y los beneficios de un tratamiento es importante para determinar su impacto financiero en la institución de salud (31). Al realizar un AIP para el ocrelizumab, la institución puede comprender mejor el costo total del tratamiento y su impacto en el presupuesto general del hospital (2). Además, también se pueden comparar los costos de este tratamiento con los de otras opciones de tratamiento y elegir la opción más rentable. Esto permite a la institución de salud prepararse para la introducción del tratamiento, ya que puede determinar cuántas dosis se necesitan, cuántos pacientes pueden ser tratados y cuánto tiempo tomará para ver los beneficios clínicos y financieros del tratamiento (31).

Un AIP es importante para la toma de decisiones informadas sobre la implementación de nuevos tratamientos y para garantizar que la institución de salud tenga la capacidad financiera para proporcionar los mejores tratamientos disponibles a sus pacientes (31).

Este trabajo, pretende ampliar lo realizado por Pastor Quirós y Ugalde, utilizando el mismo modelo de ellos. Se plantea incluir ocrelizumab como terapia de segunda línea, y de esta manera determinar el impacto presupuestario para el tratamiento de los pacientes con EMRR activa, previamente tratados con otros medicamentos en la C.C.S.S. en un horizonte de 5 años.

CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS

El uso de ocrelizumab como terapia de segunda línea en pacientes diagnosticados con EMRR activa representa un ahorro presupuestario institucional a lo largo de 5 años.

CAPÍTULO V. OBJETIVO GENERAL

Estimar el impacto presupuestario de la introducción de ocrelizumab en segunda línea para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple recurrente activa (EMRR), previamente tratados con interferón beta-1b, en comparación con natalizumab, fingolimod y alemtuzumab, desde la perspectiva de la C.C.S.S., con un horizonte temporal de 5 años.

CAPÍTULO VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1 Diseñar un modelo teórico predictivo del uso de ocrelizumab como tratamiento de segunda línea en EMRR, que determine el efecto en la trayectoria del gasto en EM en un periodo de 5 años.

1.2 Desarrollar un análisis de sensibilidad univariante determinístico que compruebe la robustez de los resultados del modelo, evaluando el impacto de los parámetros con más incertidumbre en el análisis.

CAPÍTULO VII. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

Para el desarrollo de este modelo teórico, se tomará como base los datos poblacionales aportados por Vasquez y Céspedes en 2017 en el artículo titulado “Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017” (14) y los datos de costos del estudio de Pastor Quirós y Ugalde de 2017. De acuerdo con estos estudios el 50% de la población de pacientes portadores de EMMR en tratamiento con interferón beta-1b debería estar en otra terapia de segunda línea (2).

La población de estudio está conformada por los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa (EMRR) durante el año 2017, que serían tratados con interferones en la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.), durante ese año. De acuerdo con los estudios antes citados, el 50% de los pacientes tuvo un cambio a una terapia de segunda línea a diciembre de 2022. Ese cambio de terapia incluye un fármaco en estudio en esta investigación.

Muestra:

La muestra de este estudio, tanto para el caso base como para el escenario alternativo estaría conformada por 360 pacientes, de los cuales 300 se encuentran en tratamiento con interferón beta-1b, y de ellos la mitad (50%) se cambian a segunda línea en el primer año. Los otros 60 pacientes se encuentran en tratamiento con otros fármacos de segunda línea.

Se consideran entonces en el escenario base, 150 pacientes tratados con interferón beta-1b, 50 pacientes en tratamiento con natalizumab, 135 tratados con fingolimod, así como 25 tratados con alemtuzumab de diciembre de 2018 a diciembre 2022.

En el escenario alternativo se consideran 150 pacientes tratados con interferón beta-1b, 35 pacientes en tratamiento con natalizumab, 135 tratados con fingolimod, 25 tratados con alemtuzumab y 15 tratados con ocrelizumab de diciembre de 2018 a diciembre de 2022.

Alternativas terapéuticas:

Primera línea:

- Interferón β -1b de origen ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante subcutáneo

Segunda línea:

- Fingolimod 0,5 mg, cápsulas
- Natalizumab 300 mg/15 ml, para uso endovenoso
- Alemtuzumab 12 mg/1,2 ml, para perfusión
- Ocrelizumab 300 mg/ 10ml, para uso endovenoso

Modelo de análisis de impacto presupuestario:

En el presente trabajo, el desarrollo del modelo de impacto presupuestario se realizó mediante el programa Microsoft Excel Office 365 para Mac, de acuerdo con las recomendaciones internacionales (2).

El modelo es estático, los pacientes se van a distribuir de acuerdo con la escala Expanded Disability Status Scale EDDS Krutze, (9), la cual es una escala de discapacidad, que mide la progresión de la enfermedad del paciente, dado que permite a los médicos tratantes asignar una puntuación determinada, tomando en cuenta las discapacidades relacionadas con la esclerosis múltiple (2).

No se toman en cuenta transiciones entre los estados de la escala a lo largo de los 5 años. Para los medicamentos en estudio, el único efecto incluido en el modelo será la cantidad de brotes que requirieron o no la hospitalización, experimentados (2).

Para ocrelizumab, se utiliza como referencia los estudios clínico ORATORIO (19)(20)(26), y OPERA I (32) y OPERA II (33) que son estudios controlados, aleatorizados de fase III de pacientes con EMRR tratados con ocrelizumab, que fueron tratados previamente con interferón beta-1b o placebo (34). La tabla 1, muestra las características del modelo.

Los rubros por analizar en el modelo son:

Intervención:

- Ocrelizumab

Comparadores:

- Interferón β -1b de origen ADN recombinante subcutáneo
- Fingolimod
- Natalizumab
- Alemtuzumab

Población en estudio:

- Muestra de pacientes con diagnóstico confirmado de EMRR activa que se obtiene de las estadísticas nacionales aportadas por Vázquez y Céspedes, que corresponde a 445 pacientes con EM, de los cuales 361 tienen EMRR y el escenario propuesto de 360 pacientes. Se hará el ajuste en el análisis de sensibilidad (Figura 1).

Perspectiva:

- el pagador sería la C.C.S.S.

Horizonte temporal:

- 5 años

Estado de salud:

- EDSS 0-9 en EMRR

Resultado primario:

- Para la muestra de pacientes con EMRR activa se calcula el costo total anual y a cinco años, 2018-2022

Condiciones presupuestas para el modelo:

El cambio de tratamiento es a final del primer año, y el efecto se mide en la disminución de las tasas de recaídas.

Los pacientes no se transfieren a otros subtipos de esclerosis múltiple durante de los 5 años del estudio.

La tasa de recaídas se mide de acuerdo con el promedio de eficacias de los tratamientos (2).

En el escenario en donde se desarrolla el modelo se toman en cuenta los porcentajes de uso de los medicamentos tanto de primera como segunda línea que se usan en la EMRR (2).

Se plantea también el escenario con la implementación de ocrelizumab haciendo un ajuste porcentual en el cambio de los porcentajes de uso de los tratamientos mencionados previamente (Tabla 2). Esto permite calcular el incremento en el costo por el uso de ocrelizumab. En el caso base cuando se hace la transición del 50% de los pacientes tratados con primera línea se consideró la utilización proyectada de interferón beta-1b (41,6%),

fingolimod (37,5%), natalizumab (13,89%), y alemtuzumab (6,94%). En el caso alternativa cuando se hace la transición del 50% de los pacientes tratados con primera línea, se consideró la utilización proyectada de interferón beta-1b (41,6%), fingolimod (37,5%), natalizumab (9,72%), y alemtuzumab (6,94%) y ocrelizumab (4,71%).

Se utilizará la información provista por la C.C.S.S., a través del Sistema de Información y Suministros de la Caja Costarricense del Seguro Social, la cual ya fue publicada por Pastor Quirós y Ugalde en 2017 en el artículo titulado “Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta-1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, tratados en la Caja Costarricense del Seguro Social”, para la utilización proyectada de cada uno de los medicamentos de segunda línea, y tomando en cuenta que la mitad de los pacientes que utilizan interferón beta-1b hacen la transición a terapias de segunda línea (ver anexos).

Horizonte temporal y perspectiva:

El análisis se realizó utilizando un horizonte temporal de cinco años (2018 a 2022), según la perspectiva de la C.C.S.S., que es el proveedor de servicios sanitarios en Costa Rica (2).

El lapso de 5 años se determina basándose en los siguientes aspectos:

- a) La mayoría de los ensayos clínicos tienen una duración de 2-3 años, por lo que un horizonte temporal de 5 años permite evaluar los resultados de estos ensayos y proyectarlos en el tiempo.
- b) En segundo lugar, los 5 años son un período razonable para evaluar los beneficios y los costos de los tratamientos, ya que permite ver los efectos a corto y mediano plazo (10). Además, este período de tiempo es útil para los encargados de la toma de decisiones en la salud pública y los pagadores, ya que les permite planificar y presupuestar los recursos necesarios para proporcionar el tratamiento a los pacientes a largo plazo (6).

- c) Por último, los 5 años son un período de tiempo comúnmente aceptado en la evaluación de tecnologías sanitarias y en la toma de decisiones relacionadas con la asignación de recursos en el sector de la salud (31). El horizonte va de 2018 a 2022 tomando en cuenta la evidencia que surgiera disponible del seguimiento a 5 años de las terapias de segunda línea para EMRR, especialmente los medicamentos biológicos.

Recursos:

Se toman en cuenta los costos directos de atención (de 2018 a 2022), los cuales financia la C.C.S.S.

No se aplicó tasa de descuento ante la limitación, para efectos de este trabajo, de poder obtener el indicador más apropiado en el área sanitaria (2). Entre ellos están:

- Drogas y costo de compra (2).
- Administración de tratamiento: las terapias de segunda línea al requerir hospitalización o administración por parte de personal especializado toman en cuenta estos costos a diferencia del interferón beta-1b el cual el paciente puede administrarse (2).
- Manejo de la enfermedad: se utilizará la información obtenida de consenso de expertos y medicina basada en evidencia (2).
- Efectos adversos: Se tomarán en cuenta sólo los efectos adversos y frecuentes de los medicamentos en estudio (2). El manejo estará determinado por la información que brinde la C.C.S.S., y la evidencia científica disponible, la cual ya fue publicada por Pastor Quirós y Ugalde en 2017 en el artículo titulado “Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con

natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta-1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, tratados en la Caja Costarricense del Seguro Social” (2).

- Brotes y tasas anuales de recaídas: las tasas anuales de recaídas para cada producto se basan en la evidencia que está disponible. Para manejar los brotes se utiliza la información de consenso de expertos y evidencia clínica (2). Los brotes que se consideran en el modelo corresponden únicamente a brotes leves, los cuales, según diferentes estudios, constituyen el tipo más frecuente de recaída que experimentan los pacientes con EMRR tratados con medicamentos modificadores de la enfermedad (1).

No se toman en cuenta tratamientos que sean utilizados simultáneamente por el paciente, ni el costo de las hospitalizaciones provocadas por el uso del medicamento por ser un costo indirecto (2).

Definiciones utilizadas:

- **Recaída o brote:** Empeoramiento de la función neurológica, que dura más de 1 día, que llega a estabilizarse o resolverse total o parcialmente. Durante el mes siguiente, los síntomas que aparezcan posterior al inicio de la sintomatología forman parte del mismo brote (2).
- **Costos:** Se tomarán en cuenta costos unitarios de acuerdo con el Modelo Tarifario de Seguro de Salud actualizado, y de Sistema de Información Gestión y Suministros, la cual ya fue publicada por Pastor Quirós y Ugalde en 2017 en el artículo titulado “Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta-1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, tratados en la Caja Costarricense del Seguro Social” (Tablas 3 y 4). Además, se toman en cuenta los costos y recursos de cada terapia y su monitoreo, de los efectos adversos y su manejo, los recursos usados en los manejos de los brotes de acuerdo con su

severidad (Tablas 5,6 y 7). El costo farmacológico de todas las terapias con excepción de alemtuzumab y ocrelizumab se calcula con base en el precio de compra por parte de la C.C.S.S. Para los alemtuzumab y ocrelizumab se toma en cuenta el precio ofrecido por la casa farmacéutica a la C.C.S.S. y el precio internacional (2), (11). Los costos se establecen en dólares estadounidenses al tipo de cambio actual. Se toma en cuenta el ajuste de precio a lo largo de los años producto de la inflación (2).

- **Análisis de sensibilidad:** para determinar la viabilidad del modelo y sus resultados se hará una serie de análisis de sensibilidad determinísticos univariantes que determinan el efecto de los factores con mayor incertidumbre:
 - a) Porcentaje de pacientes que es tratado con cada fármaco. Se busca determinar el costo e impacto económico en caso de que cada uno de los pacientes tratados con medicamentos de segunda línea se le administrara solo uno de los medicamentos. Este análisis se realizó para cada uno de los tratamientos de segunda línea incluidas en el estudio (2).
 - b) Precio de ocrelizumab. Se calculará el impacto al presupuesto con un precio 30% menor y 30% mayor al precio de ocrelizumab en el mercado. Esto se debe a que los precios de los medicamentos pueden variar en función de muchos factores, como la competencia en el mercado, los costos de producción, los acuerdos de precios con los sistemas de salud, entre otros. Además, un aumento o disminución significativa en el precio de un medicamento puede tener un impacto importante en el presupuesto de los sistemas de salud y en la accesibilidad de los pacientes al tratamiento. Por lo tanto, un análisis de sensibilidad univariante que contemple diferentes escenarios de precios permite estimar los costos potenciales de la terapia en diferentes situaciones y ayuda a los responsables de la toma de decisiones a evaluar la viabilidad financiera del tratamiento. Al utilizar un rango de aumento y disminución del precio del 30%, se pueden evaluar los efectos de cambios moderados en el precio del medicamento, lo que puede proporcionar información útil para la toma de decisiones en el futuro (2).

- c) No se incluyen costos de eventos adversos. Al excluir los costos de los efectos secundarios del medicamento, se obtiene una evaluación más precisa del impacto financiero del tratamiento en el presupuesto de salud. Además, el costo de los efectos secundarios puede variar significativamente entre los pacientes, dependiendo de su salud y del grado de afectación por la enfermedad. Por lo tanto, incluir los costos de los efectos secundarios en este análisis puede no reflejar adecuadamente el costo real del tratamiento para el sistema de salud en general. En el caso específico de ocrelizumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple, se ha demostrado que los efectos secundarios son similares a los de otros tratamientos disponibles en el mercado, por lo que no se espera que generen un costo adicional significativo. Por esta razón, se ha decidido excluir el costo de los efectos secundarios del análisis, para simplificar el modelo y enfocarse en los costos directos del tratamiento. De esta manera, se puede tener una mejor comprensión de los costos reales del tratamiento, y tomar una decisión informada sobre su implementación en el sistema de salud (2).
- d) No se incluyen costos de manejo de la enfermedad (2).

Tabla 1. Características del Modelo de Análisis de Impacto Presupuestario

Resumen	Descripción
Tipo de análisis	Análisis de impacto presupuestario
Intervención	Ocrelizumab (Ocrevus)
Comparadores	Interferón beta -1b (Betaferon) Fingolimod (Gilenya) Natalizumab (Tysabri) Alemtuzumab (Lemtrada)
Población en estudio	Población adulta con EMRR activa: OPERA I, OPERA II y ORATORIO
Perspectiva	C.C.S.S. (pagador)
Horizonte temporal	5 años
Estado de salud	EDSS estados 0-9 (= o <3.5) en EMRR. No se consideran transiciones entre estados
Resultado primario	Costo anual y a cinco años, para la población con EMRR activa
Presupuestos	Los pacientes solo pueden cambiar de tratamiento a final de cada año. El efecto del tratamiento es reducir la tasa de recaídas únicamente No son posibles transferencias a EMSP, a lo largo del horizonte temporal Las recaídas por escenario ocurren a una tasa que depende de la mezcla de tratamientos (promedio de eficacias de los tratamientos)

Figura 1. Esquema del Análisis de Impacto Presupuestario

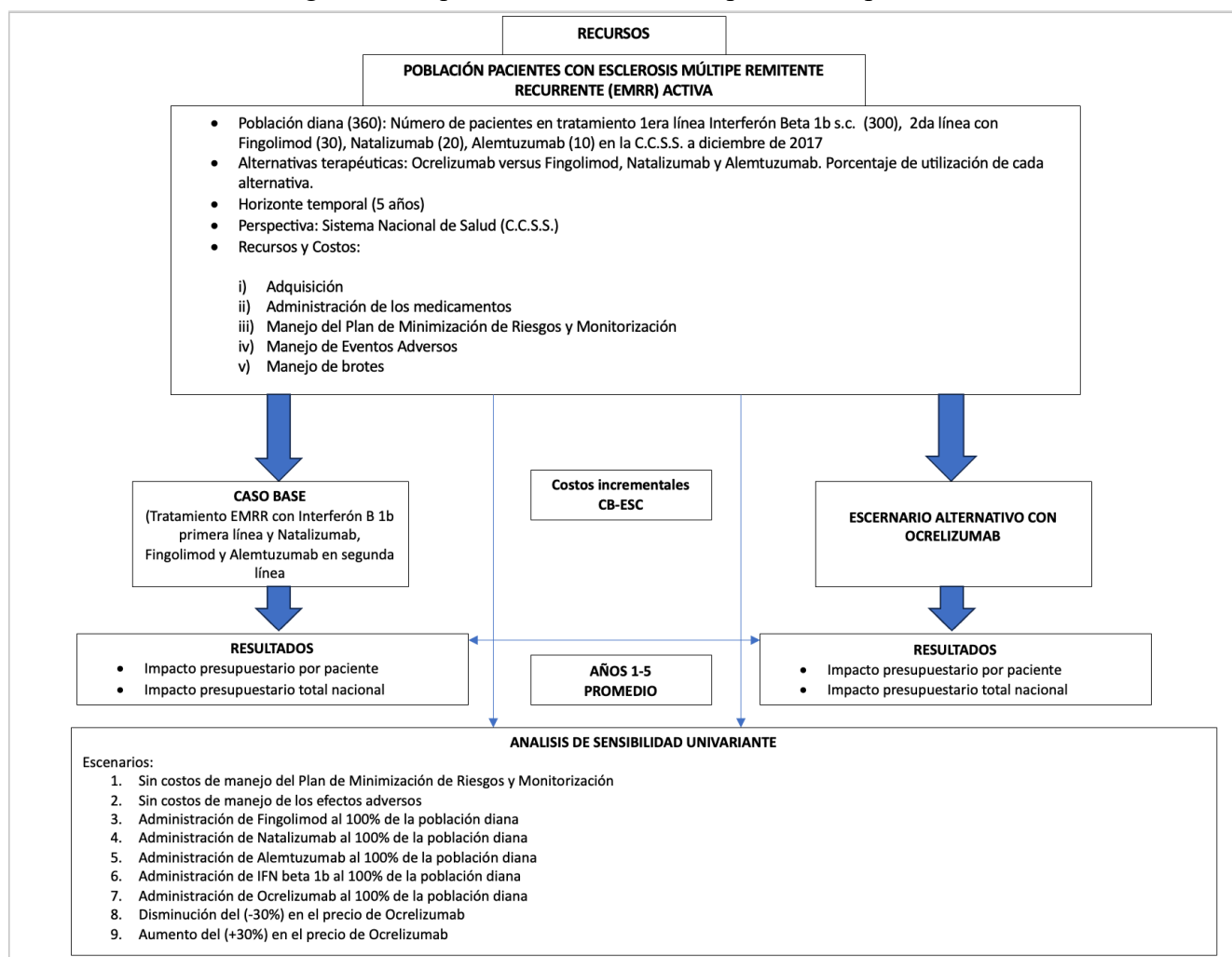


Tabla 2. Distribución del mercado en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Activa en Costa Rica del 2017-2022.

Producto	2017	Column1	2018	Column2	2019	Column3	2020	Column4	2021	Column5	2022	Column6
<i>Escenario sin ocrelizumab</i>	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Interferon beta-1b sc	300	83,33%	150	41,67%	150	41,67%	150	41,67%	150	41,67%	150	41,67%
Fingolimod	30	8,33%	135	37,50%	135	37,50%	135	37,50%	135	37,50%	135	37,50%
Natalizumab	20	5,56%	50	13,89%	50	13,89%	50	13,89%	50	13,89%	50	13,89%
Anletuzumab	10	2,78%	25	6,94%	25	6,94%	25	6,94%	25	6,94%	25	6,94%
Total	360	100%	360	100%	360	100%	360	100%	360	100%	360	100%
Producto	2017		2018		2019		2020		2021		2022	
<i>Escenario con ocrelizumab</i>	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Interferon beta-1b sc	300	83,33%	150	41,67%	150	41,67%	150	41,67%	150	41,67%	150	41,67%
Fingolimod	30	8,33%	135	37,50%	135	37,50%	135	37,50%	135	37,50%	135	37,50%
Natalizumab	20	5,56%	35	9,72%	35	9,72%	35	9,72%	35	9,72%	35	9,72%
Anletuzumab	10	2,78%	25	6,94%	25	6,94%	25	6,94%	25	6,94%	25	6,94%
Ocrelizumab curso 1	0	0,00%	15	4,17%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ocrelizumab curso 2					15	4,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ocrelizumab curso 3							2	0,56%	0	0,00%	0	0,00%
Ocrelizumab curso 4									2	4,00%	0	0,00%
Ocrelizumab curso 5											1	0,28%
Libre de tratamiento con Ocrelizumab							13	3,61%	13	1%	14	3,89%
Total	360	100%	360	100%	360	100%	360	100%	360	100%	360	100%

Tabla 3. Costos unitarios de los medicamentos en estudio

Costo farmacológico de los medicamentos del estudio	Unidades	Costo
Interferon beta-1b sc (Betaferon), 250 mcg/ml 15 viales+15 jeringas precargadas	Vial	\$ 103,46
Fingolimod (Gilenya), 0,5 mg por cápsula, 28 cápsulas	Cápsula	\$ 81,94
Natalizumab (Tysabri), 20 mg/ml, 15 ml vial	Vial	\$ 3.200,00
Alemtuzumab (Lemtrada), 10 mg/ml, 1.2 ml vial	Vial	\$ 12.605,00
Ocrelizumab (Ocrevus) 300mg/ml, 10 ml vial	Vial	\$ 5.189,00

Tabla 4. Costo unitario de la administración de los medicamentos de estudio

Costo de administracion de medicamentos del estudio	Unidades	Costo
Fingolimod		
Electrocardiograma	Por procedimiento	\$ 73,47
Sala de Observación en Emergencias por 6 horas	Administracion	\$ 288,27
Natalizumab		
Sala de Observación en Emergencias por 2 horas	Administración	\$ 176,85
Alemtuzumab		
Aciclovir 400 mg por 30 días	Administración	\$ 1,20
Metilprednisolona 1gr IV (premedicación) por 3 días por ciclo	Administración	\$ 29,88
Sala de Observación en Emergencias por 6 horas	Administración	\$ 288,27
Ocrelizumab		
Metilprednisolona 100mg IV (premedicación) por día por infusion	Administración	\$ 9,96
Paracetamol 1gr IV	Administración	\$ 1,20
Pantoprazol 40 mg IV	Administración	\$ 3,80
Sala de Observación en Emergencias por 6 horas	Administración	\$ 288,27

Tabla 5. Costos unitarios de los recursos utilizados en el plan de minimización de riesgo y monitorización de las terapias modificadoras de la enfermedad, en pacientes con EMRR.

Costos unitarios de Plan de Minimización de Riesgos y Monitorización de la enfermedad		Recursos	Periodo	Costo
Interferón Beta -1b		Hemograma	Primer año	\$ 4,01
		Consulta Neurología	Primer año	\$ 228,28
		Consulta Psicología	Primer año	\$ 57,07
		Pruebas de Función Hepática	Primer año	\$ 90,71
		TSH	Primer año	\$ 12,42
		Resonancia Magnética	Primer año	\$ 205,04
		Hemograma	Segundo año	\$ 4,01
		Consulta Neurología	Segundo año	\$ 171,21
		Consulta Psicología	Segundo año	\$ 57,07
		Pruebas de Función Hepática	Segundo año	\$ 90,71
		TSH	Segundo año	\$ 12,42
	Resonancia Magnética	Segundo año	\$ 205,04	
Fingolimod		Hemograma	Primer año	\$ 12,03
		Diagnóstico Diferencial de Virus de Varicela Zóster	Primer año	\$ 114,64
		Prueba de embarazo	Primer año	\$ 16,62
		Consulta Neurología	Primer año	\$ 456,56
		Consulta otros especialistas (oftalmología, cardiología, psicología)	Primer año	\$ 285,35
		Función Hepática	Primer año	\$ 272,14
		Electrocardiograma	Primer año	\$ 72,03
		Resonancia Magnética	Primer año	\$ 205,04
		Hemograma	Segundo año	\$ 8,02
		Consulta Neurología	Segundo año	\$ 399,49
		Consulta otros especialistas (oftalmología, cardiología, psicología)	Segundo año	\$ 228,28
	Electrocardiograma	Segundo año	\$ 181,43	
	Resonancia Magnética	Segundo año	\$ 205,04	
Natalizumab		Hemograma	Primer año	\$ 12,03
		Detección del Virus JC	Primer año	\$ 730,00
		Títulos del Virus JC	Primer año	\$ 425,00
		Consulta Neurología	Primer año	\$ 513,63
		Consulta Psicología	Primer año	\$ 57,07
		Transaminasas	Primer año	\$ 156,74
		Resonancia Magnética	Primer año	\$ 205,04
		Hemograma	Segundo año	\$ 8,02
		Detección del Virus JC	Segundo año	\$ 730,00
		Títulos del Virus JC	Segundo año	\$ 425,00
		Consulta Neurología	Segundo año	\$ 513,63
	Consulta Psicología	Segundo año	\$ 57,07	
	Transaminasas	Segundo año	\$ 156,74	
	Resonancia Magnética	Segundo año	\$ 205,04	
Alemtuzumab		Hemograma	Primer año	\$ 52,13
		Diagnóstico diferencial por Hepatitis	Primer año	\$ 114,64
		Diagnóstico diferencial por Virus Varicela Zóster	Primer año	\$ 141,45
		Diagnóstico diferencial por Tuberculosis	Primer año	\$ 26,12
		Diagnóstico diferencial por VIH	Primer año	\$ 141,45
		Diagnóstico diferencial por Virus del Papiloma	Primer año	\$ 174,02
		Consulta Neurología	Primer año	\$ 741,92
		Pruebas de Función Hepática	Primer año	\$ 90,71
		Función Tiroidea	Primer año	\$ 116,19
		Función Renal	Primer año	\$ 49,01
		Examen General de Orina	Primer año	\$ 94,48
		Resonancia Magnética	Primer año	\$ 205,04
	Hemograma	Segundo año	\$ 48,12	
	Consulta Neurología	Segundo año	\$ 684,84	
	Pruebas de Función Hepática	Segundo año	\$ 90,71	
	Función Tiroidea	Segundo año	\$ 92,95	
	Examen General de Orina	Segundo año	\$ 87,21	
	Resonancia Magnética	Segundo año	\$ 205,04	
Ocrelizumab		Hemograma	Primer año	\$ 52,13
		Diagnóstico diferencial por Hepatitis	Primer año	\$ 114,64
		Diagnóstico diferencial por Virus Varicela Zóster	Primer año	\$ 141,45
		Diagnóstico diferencial por Tuberculosis	Primer año	\$ 26,12
		Diagnóstico diferencial por VIH	Primer año	\$ 141,45
		Diagnóstico diferencial por Virus del Papiloma	Primer año	\$ 174,02
		Consulta Neurología	Primer año	\$ 741,92
		Pruebas de Función Hepática	Primer año	\$ 90,71
		Función Tiroidea	Primer año	\$ 116,19
		Función Renal	Primer año	\$ 49,01
		Examen General de Orina	Primer año	\$ 94,48
		Resonancia Magnética	Primer año	\$ 205,04
	Hemograma	Segundo año	\$ 48,12	
	Consulta Neurología	Segundo año	\$ 684,84	
	Pruebas de Función Hepática	Segundo año	\$ 90,71	
	Función Tiroidea	Segundo año	\$ 92,95	
	Examen General de Orina	Segundo año	\$ 87,21	
	Resonancia Magnética	Segundo año	\$ 205,04	

Tabla 6. Costos unitarios de los recursos utilizados para el manejo de los efectos adversos de las terapias modificadoras de la enfermedad, en pacientes con EMRR.

Efectos Adversos	Recursos	Unidad	Costo
Reaccion asociada a la infusion			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
	Fexofenadina 120 mg 1 día por semana (antihistamínico)	Por episodio	\$ 0,09
	Ibuprofeno 400 mg 3días por 1 semana (anti-inflamatorio)	Por episodio	\$ 0,37
Infección por Herpes			
	Aciclovir 400 mg 1 día por 1 mes (antiviral)	Por episodio	\$ 1,22
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
Relacionado con la Tiroiditis Autoinmune			
Hipotiroidismo	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
	Hemograma	Por episodio	\$ 4,01
	Levotiroxina	Anual	\$ 4,66
Hipertiroidismo	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
	Hemograma	Por episodio	\$ 4,01
	Propiltiouracilo 50 mg (150 mg tid por 3 meses; 100 mg tid 9 mese)	Anual	\$ 52,25
Enfermedad de Graves-Basedow	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
	Hemograma	Por episodio	\$ 4,01
	Propiltiouracilo 50 mg (150 mg tid 3 meses; 100 mg tid 9 meses)	Anual	\$ 52,25
Reacción Alérgica			
	Prednisolona 5mg tid por 1 semana	Por episodio	\$ 0,23
	Loratadina 10mg por día por 1 mes	Por episodio	\$ 0,40
Artralgia			
	Metilprednisolona 1g por 3 días IV	Por episodio	\$ 29,88
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
Bronquitis			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
	Amoxicilina 500 mg tid por 5 días	Por episodio	\$ 0,90
Diarrea			
	Loperamida 2 mg tid por 1 semana	Por episodio	\$ 0,66
Reaccion asociada al sitio de inyección			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 28,96
	Fexofenadina 120 mg 1 vez al día por 1 semana (antihistamínico)	Por episodio	\$ 0,09
	Ibuprofeno 400 mg tid por 1 semana (anti-inflamatorio)	Por episodio	\$ 0,37
Anti cuerpos neutralizantes			
	Levotiroxina 0,1 mg por día	Por episodio	\$ 0,73
	Hemograma	Por episodio	\$ 4,01
Leuconcefalopatía focal progresiva			
	Hemograma	Por episodio	\$ 4,01
	Resonancia Magnética	Por episodio	\$ 205,04
	Punción lumbar	Por episodio	\$ 399,16
Infeccion severa			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 115,58
	Ciprofloxacina 500 mg 1 vez al día por 1 mes (antibiótico)	Por episodio	\$ 868,85
	Aciclovir 400 mg 1 día por 1 mes (antiviral)	Por episodio	\$ 1,22
Infección del Tracto Urinario			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	\$ 57,92
	Ciprofloxacina 500 mg 1 vez al día por 1 mes (antibiótico)	Por episodio	\$ 202,73

Tabla 7. Costos unitarios de los recursos utilizados para el manejo de los brotes de EMRR activa.

Recurso		Costo	
<i>Tipo de brote</i>			
	Visitas al médico	Neurología	\$ 114,14
		Fisiatría (interconsulta)	\$ 44,94
		Oftalmología (interconsulta)	\$ 44,94
		Técnico en Terpia Física	\$ 7,92
Leve	Estancia Hospitalaria	Servicio de Emergencias por 8 horas (días)	\$ 326,77
		Internamiento en Unidad	\$ 26,91
	Exámenes de Gabinete	Hemograma completo	\$ 4,01
		Examen General de Orina	\$ 7,27
		Urocultivo	\$ 35,62
		Radiografía de Tórax convencional	\$ 18,34
	Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día) por 3 días	\$ 29,88
Moderado	Visitas al médico	Fisiatría (interconsulta)	\$ 89,87
		Oftalmología (interconsulta)	\$ 44,94
		Neurología (consulta)	\$ 171,21
		Técnico Campos Visuales	\$ 7,92
		Técnico Urología	\$ 7,92
		Técnico en Terapia Física	\$ 39,62
	Estancia Hospitalaria	Servicio de Emergencias por 8 horas (días)	\$ 980,30
		Internamiento en Unidad	\$ 80,73
	Exámenes de Gabinete	Hemograma completo	\$ 4,01
		Examen General de Orina	\$ 7,27
		Urocultivo	\$ 35,62
		Radiografía de Tórax convencional	\$ 18,34
		Campimetría	\$ 19,04
		Resonancia Magnética	\$ 205,04
	Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día) por 5 días	\$ 49,80
		Gammaglobulina por 5 días	\$ 4.165,20
Grave	Visitas al médico	Fisiatría (interconsulta)	\$ 134,81
		Neurología (consulta)	\$ 228,28
		Oftalmología (interconsulta)	\$ 44,94
		Técnico Campos Visuales	\$ 7,92
		Técnico Urología	\$ 7,92
		Técnico en Terapia Física	\$ 63,39
	Estancia Hospitalaria	Servicio de Emergencias por 8 horas (días)	\$ 653,53
		Internamiento en Unidad	\$ 134,56
	Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día)	\$ 49,80
		Gammaglobulina por 5 días	\$ 4.165,20
	Exámenes de Gabinete	Hemograma completo	\$ 8,02
		Examen General de Orina	\$ 7,27
		Urocultivo	\$ 35,62
		Radiografía de Tórax convencional	\$ 18,34
		Campimetría	\$ 19,04
		Resonancia Magnética	\$ 205,04
	Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día)	\$ 49,80
		Gammaglobulina por 5 días	\$ 4.165,20
		Plasmaféresis	\$ 2.749,56

CAPÍTULO VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

Los materiales y métodos utilizados para la presente investigación corresponden al programa de Microsoft Excel Office 365 para Mac, con el que se desarrolló el análisis de impacto presupuestario (2).

CAPÍTULO IX. RESULTADOS

En el caso base, se consideró, la utilización proyectada de interferón beta-1b (41,6%), fingolimod (37,5%), natalizumab (13,89%), y alemtuzumab (6,94%). En el caso alternativo cuando se hace la transición del 50% de los pacientes tratados con primera línea se consideró la utilización proyectada de interferón beta-1b (41,6%), fingolimod (37,5%), natalizumab (9,72%), y alemtuzumab (6,94%) y ocrelizumab (4,71%) en el primer año. En la tabla 8, se detalla el impacto económico total, y desglosado en costos farmacológicos, de administración y de monitoreo.

El impacto presupuestario para la cohorte de pacientes con EMRR activa en tratamiento en Costa Rica, en el caso base, supone una inversión de US\$ 60.356.284,21 y de US\$ 57.445.976,96 en el escenario con ocrelizumab.

El escenario que incluye un 4,71% de pacientes nuevos con ocrelizumab, disminuye el impacto presupuestario en un 4,82% a los cinco años, que representan un monto promedio de US\$8.084,18 por paciente en cinco años. La figura 2, muestra el impacto presupuestario por año y se observa una tendencia decreciente anual en el impacto presupuestario en el escenario con ocrelizumab, siendo el primer año de US\$327.338,86 menos que en el caso base, y hasta US\$637.123,29 menos que el caso base, para el año 5. La figura 3 muestra el delta entre ambos escenarios, con un claro impacto a favor del escenario con ocrelizumab a partir del primer año.

La figura 4 muestra el costo mensual promedio, según año, por paciente, observándose un costo menor en el escenario con ocrelizumab, a partir del año 1 del horizonte temporal. Finalmente, los costos farmacológicos suponen la mayor parte del costo global, seguidos por los costos de manejo de recaídas y efectos adversos, según se observa en la figura 5.

Tabla 8. Resultado del impacto presupuestario

Resultados del impacto presupuestario										
Costo total por año por cada escenario										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 12.150.437,45	\$ 12.067.578,95	\$ 12.067.578,95	\$ 12.067.578,95	\$ 12.067.578,95	\$ 12.003.109,92	\$ 60.356.284,21			
Con Ocrelizumab	\$ 11.823.098,58	\$ 11.444.818,25	\$ 11.418.963,91	\$ 11.393.109,58	\$ 11.365.986,63	\$ 57.445.976,96				
Diferencia	\$ (327.338,86)	\$ (622.760,70)	\$ (648.615,03)	\$ (674.469,36)	\$ (674.469,36)	\$ (637.123,29)	\$ (2.910.307,25)			
Desglose anualizado de costos por año según escenario										
Costo farmacológico										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 53.083.207,75				
Con Ocrelizumab	\$ 10.303.981,55	\$ 10.075.665,55	\$ 10.054.909,55	\$ 10.034.153,55	\$ 10.013.397,55	\$ 50.482.107,75				
Diferencia	\$ (312.660,00)	\$ (540.976,00)	\$ (561.732,00)	\$ (582.488,00)	\$ (603.244,00)	\$ (2.601.100,00)				
Costo Administración										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 171.771,15	\$ 171.771,15	\$ 171.771,15	\$ 171.771,15	\$ 171.771,15	\$ 858.855,75				
Con Ocrelizumab	\$ 146.382,30	\$ 139.711,24	\$ 139.104,78	\$ 138.498,32	\$ 137.891,86	\$ 701.588,50				
Diferencia	\$ (25.388,85)	\$ (32.059,91)	\$ (32.666,37)	\$ (33.272,83)	\$ (33.879,29)	\$ (157.267,25)				
Costo Riesgos y monitoreo										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 436.929,35	\$ 354.070,85	\$ 354.070,85	\$ 354.070,85	\$ 354.070,85	\$ 1.853.212,75				
Con Ocrelizumab	\$ 434.644,10	\$ 327.473,83	\$ 326.264,96	\$ 325.056,09	\$ 323.847,22	\$ 1.737.286,20				
Diferencia	\$ (2.285,25)	\$ (26.597,02)	\$ (27.805,89)	\$ (29.014,76)	\$ (30.223,63)	\$ (115.926,55)				
Costo efectos adversos										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 471.464,35	\$ 471.464,35	\$ 471.464,35	\$ 471.464,35	\$ 471.464,35	\$ 2.357.321,75				
Con Ocrelizumab	\$ 482.774,70	\$ 440.606,52	\$ 458.592,14	\$ 454.577,76	\$ 454.563,38	\$ 2.311.114,50				
Diferencia	\$ 11.310,35	\$ (10.857,83)	\$ (12.872,21)	\$ (16.886,59)	\$ (16.900,97)	\$ (44.207,25)				
Costo manejo de brotes										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 453.631,05	\$ 453.631,05	\$ 453.631,05	\$ 453.631,05	\$ 453.631,05	\$ 2.268.155,24				
Con Ocrelizumab	\$ 455.315,93	\$ 441.361,11	\$ 440.092,48	\$ 438.823,86	\$ 436.286,62	\$ 2.211.880,01				
Diferencia	\$ 1.684,89	\$ (12.269,94)	\$ (13.538,56)	\$ (14.807,18)	\$ (17.344,43)	\$ (56.275,23)				
Desglose anualizado de costos médicos y farmacológicos por paciente según escenario										
Costos médicos										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 1.062.331,55	\$ 979.473,05	\$ 979.473,05	\$ 979.473,05	\$ 979.473,05	\$ 4.980.223,74				
Con Ocrelizumab	\$ 1.036.342,33	\$ 908.546,18	\$ 905.462,22	\$ 902.378,27	\$ 898.025,70	\$ 4.660.754,71				
Diferencia	\$ (25.989,23)	\$ (70.926,87)	\$ (74.010,82)	\$ (77.094,77)	\$ (81.447,35)	\$ (329.469,03)				
Costo farmacológico										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 10.616.641,55	\$ 53.083.207,75				
Con Ocrelizumab	\$ 10.303.981,55	\$ 10.075.665,55	\$ 10.054.909,55	\$ 10.034.153,55	\$ 10.013.397,55	\$ 50.482.107,75				
Diferencia	\$ (312.660,00)	\$ (540.976,00)	\$ (561.732,00)	\$ (582.488,00)	\$ (603.244,00)	\$ (2.601.100,00)				
Costo total por paciente por mes										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 2.703,47	\$ 2.684,29	\$ 2.684,29	\$ 2.684,29	\$ 2.684,29	\$ 13.440,61				
Con Ocrelizumab	\$ 2.625,07	\$ 2.542,64	\$ 2.537,12	\$ 2.531,60	\$ 2.525,79	\$ 12.762,24				
Diferencia	\$ (78,39)	\$ (141,64)	\$ (147,16)	\$ (152,68)	\$ (158,49)	\$ (678,37)				
Costo total por paciente por año										
	2018	2019	2020	2021	2022	Total				
Sin Ocrelizumab	\$ 32.441,59	\$ 32.211,43	\$ 32.211,43	\$ 32.211,43	\$ 32.211,43	\$ 161.287,31				
Con Ocrelizumab	\$ 31.500,90	\$ 30.511,70	\$ 30.445,48	\$ 30.379,26	\$ 30.309,51	\$ 153.146,84				
Diferencia	\$ (940,69)	\$ (1.699,73)	\$ (1.765,95)	\$ (1.832,17)	\$ (1.901,92)	\$ (8.140,47)				

Figura 2. Costo total anual por escenario

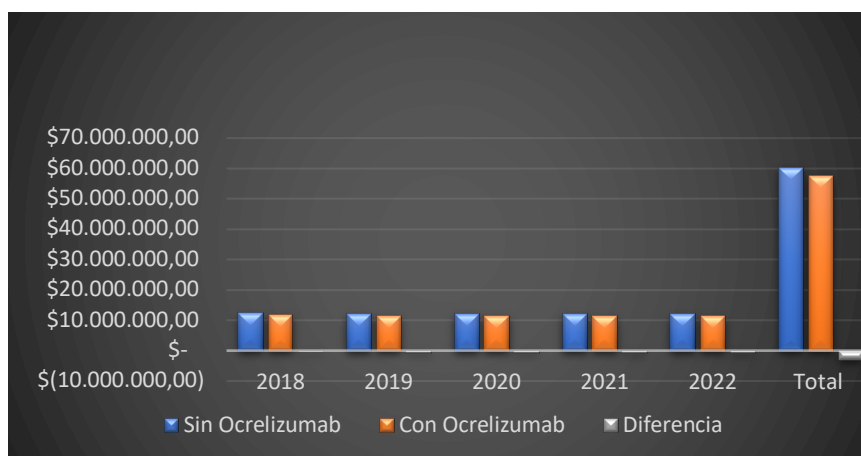


Figura 3. Impacto total anual del presupuesto entre escenarios

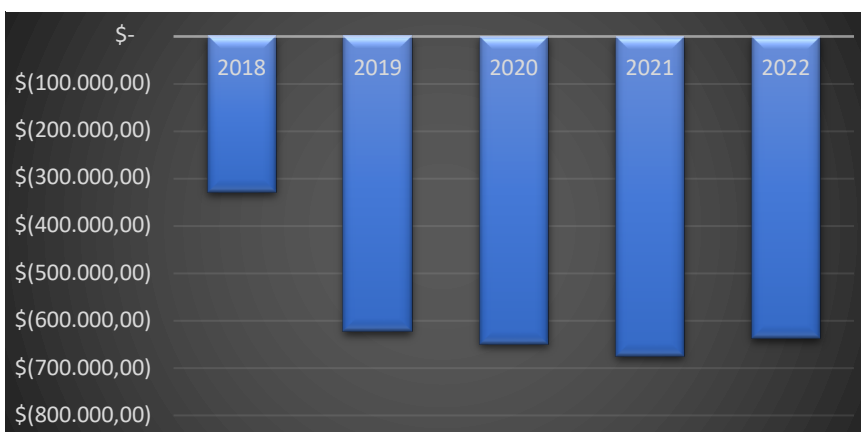


Figura 4. Costo total mensual por paciente con EMRR activa

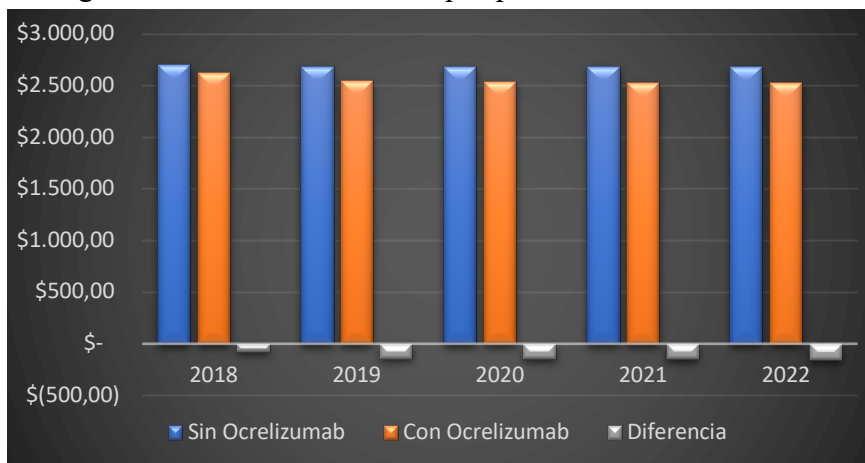
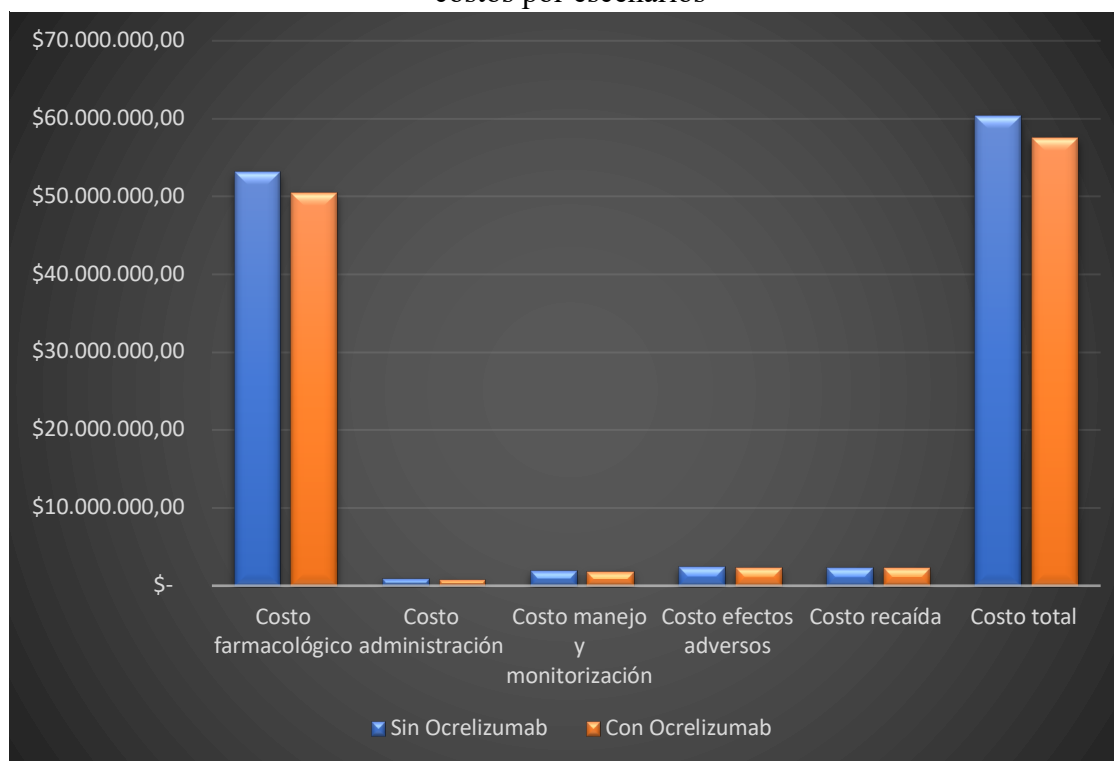


Figura 5. Resultados del impacto presupuestario, según la distribución por tipo de costos por escenarios



Análisis de sensibilidad

La figura 6 muestra el impacto presupuestario en cinco años, en caso de modificaciones univariantes de parámetros. Se observa que según el parámetro modificado el impacto presupuestario está dentro de un rango que incrementa US\$1.950.555,95 y US\$27.029.282,39 el caso base, en el supuesto de que todos los pacientes utilicen fingolimod y natalizumab desde el año 1 respectivamente, y disminuiría US\$33.979.052,03, US\$49.041.807,92 y US\$20.985.273,01 en el supuesto de que todos los pacientes utilicen alemtuzumab, ocrelizumab e interferón beta-1b respectivamente desde el año 1.

Si se excluyen solamente los costos de los eventos adversos, el impacto presupuestario disminuye US\$5.223.421,75 y si se excluyen únicamente los costos de manejo y monitorización, el impacto presupuestario disminuye en US\$4.647.593,45.

Otro de los parámetros modificados para efectos de análisis de sensibilidad, fue el costo farmacológico de ocrelizumab, con un $\pm 30\%$ y se observa que, dentro de este rango, el impacto sigue siendo inferior al caso base. Con un precio 30% mayor, el impacto es de US\$2.782.916,05 menos que el caso base, y si el precio es 30% menor, el impacto es de US\$3.065.977, 25.

Figura 6. Análisis de sensibilidad e impacto en el caso base a cinco años



CAPÍTULO X. DISCUSIÓN

El análisis del impacto económico de la introducción de los nuevos medicamentos en el tratamiento de la esclerosis múltiple podría contribuir a optimizar los presupuestos existentes (2). Se dispone, sin embargo, de información limitada en Costa Rica, para la realización de evaluaciones económicas en esta materia (2). Actualmente, solo se cuenta con el trabajo de Pastor y Ugalde de 2017 del impacto presupuestario de utilizar alemtuzumab en el tratamiento de la EMRR como referencia, el cual demostró el ahorro presupuestario significativo de su uso.

El presente trabajo, a través de un modelo económico parcial, según la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, aporta datos sobre el impacto presupuestario en Costa Rica, a nivel nacional, del tratamiento de la EMRR activa con ocrelizumab.

Se establecen dos tipos de escenario, el de referencia o caso base, en el que se incluyen un tratamiento de primera línea, interferón beta-1b subcutáneo y 3 medicamentos de segunda línea, fingolimod y natalizumab, y alemtuzumab en forma conjunta y el escenario alternativo que contempla el tratamiento de primera línea interferón beta-1b subcutáneo y 4 medicamentos de segunda línea, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab. La inclusión de ocrelizumab supondría un ahorro del 4,82% en comparación con el presupuesto total del caso base, a lo largo de cinco años a nivel institucional.

Este comportamiento en el tiempo se explica por las características de la administración de ocrelizumab respecto de sus comparadores. Las opciones terapéuticas consideradas como comparadores se administran de forma crónica (con excepción de alemtuzumab), mientras que ocrelizumab se administra en el primer año y solo una proporción de pacientes requieren retratamiento en los años subsiguientes. Por lo tanto, si bien ocrelizumab implica un incremento en el gasto a nivel farmacológico (costo de compra y administración del fármaco elevados), representa una reducción significativa en los costos totales aun desde el primer año de tratamiento, y el gasto se ve sobre compensado con los ahorros futuros por el reemplazo del tratamiento. Se deduce entonces que la tasa de retratamiento en los años subsiguientes es un elemento importante para justificar el resultado final presentado.

El análisis de sensibilidad realizado demuestra que el parámetro con mayor influencia sobre los resultados es el costo farmacológico, lo que debe animar a discusiones adicionales sobre este tema concreto (2).

Si bien no existen AIP de la introducción de ocrelizumab a nivel nacional, a nivel internacional hay estudios similares que avalan los resultados obtenidos. En el estudio titulado "The Value and Sustainability of Ocrelizumab in Relapsing Multiple Sclerosis: A Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis", Cortesi y colaboradores, realizaron un análisis de costo-efectividad y de impacto presupuestario de ocrelizumab en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recurrente en Italia, en 2019. Fue el primer análisis de este tipo para ocrelizumab realizado en dicho país. Se realizó desde la perspectiva del Instituto Nacional de Salud Italiano, con un horizonte de 3 años. Se trataron un total de 46423 pacientes durante 3 años comparando el uso de ocrelizumab con fingolimod y natalizumab (35).

La disponibilidad de ocrelizumab para las formas recurrentes de esclerosis múltiple en los mercados italianos generó algunas preguntas sobre su impacto económico y valor en comparación con las opciones de tratamiento alternativas disponibles (35).

Para evaluar la relación costo-efectividad y el impacto presupuestario de ocrelizumab en comparación con las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) de segunda línea más utilizadas en Italia, se dividió el estudio en dos fases: Fase 1, basada en el desarrollo de un modelo analítico de decisión de Markov para evaluar la relación costo-efectividad de ocrelizumab en comparación con natalizumab y fingolimod, y Fase 2, basada en el desarrollo de un modelo de impacto presupuestario para evaluar el impacto económico de ocrelizumab en Italia. Ambos modelos utilizaron la perspectiva del Sistema Nacional de Salud; se aplicó un horizonte temporal de por vida en el análisis costo-efectividad y un horizonte temporal de 3 años en el análisis de impacto presupuestario (35).

Los resultados del análisis costo-efectividad se informaron como una tasa de costo-efectividad incremental (ICER) expresada en euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, mientras que los resultados del análisis de impacto presupuestario se

informaron como la diferencia en el presupuesto general (en euros) entre un escenario con y sin ocrelizumab (35).

Los dos análisis reportaron a ocrelizumab como una opción costo-efectiva en comparación con natalizumab y fingolimod con un impacto positivo en el presupuesto general del Sistema Nacional de Salud. En el análisis de caso base, la ICER fue de € 2,023 para ocrelizumab en comparación con fingolimod, mientras que ocrelizumab resultó en un ahorro de costos en comparación con natalizumab. El análisis de sensibilidad confirmó los resultados del análisis de caso base. Además, el uso de ocrelizumab se asoció con una disminución del presupuesto de € 21 millones (-2.6%) en un horizonte temporal de 3 años (35).

Los resultados de los modelos de relación costo-efectividad e impacto presupuestario informaron a ocrelizumab como un tratamiento efectivo y eficiente en pacientes con formas recurrentes de EM que fracasaron con tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Italiano (35).

Aunque ambos estudios muestran resultados positivos en términos de costo y eficacia, hay algunas diferencias en los enfoques utilizados. El primer estudio se centró exclusivamente en el impacto presupuestario en Costa Rica, mientras que el segundo estudio realizó un análisis de costo-efectividad en Italia. Además, el primer estudio no incluyó un análisis de costo-efectividad, lo que limita su capacidad para comparar los resultados con otros tratamientos. Por otro lado, el segundo estudio se basó en un análisis de costo-efectividad que proporcionó una comparación directa de ocrelizumab con otros tratamientos (35).

En conclusión, las dos investigaciones sugieren que el uso de ocrelizumab es una opción costo-efectiva y puede tener un impacto positivo en el presupuesto total de salud. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar el impacto de ocrelizumab en diferentes entornos y para comparar su eficacia y costo-efectividad con otros tratamientos disponibles.

Los autores encontraron que ocrelizumab es una opción de tratamiento costo-efectiva para pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en comparación con otros tratamientos disponibles. Además, concluyeron que la introducción de ocrelizumab en el mercado tendría

un impacto presupuestario negativo a corto plazo en comparación con los tratamientos actuales, pero a largo plazo, la introducción de este fármaco podría generar un ahorro en el gasto total en el cuidado de la salud de los pacientes con esclerosis múltiple recurrente (35).

En general, el estudio muestra que ocrelizumab tiene un valor y una sostenibilidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente y, que su introducción puede generar un impacto positivo en la atención médica de los pacientes a largo plazo. Es importante tener en cuenta que estos resultados se basan en una perspectiva económica y no consideran los posibles efectos secundarios o beneficios no económicos de ocrelizumab en los pacientes (35).

Ambos estudios coinciden en que la inclusión de ocrelizumab en el tratamiento de pacientes con formas activas de esclerosis múltiple (EM) puede tener un impacto positivo en el presupuesto sanitario. En el primer estudio, se encontró que la incorporación de ocrelizumab redujo el impacto presupuestario en un -4,82% en un horizonte temporal de cinco años (35).

En el segundo estudio, se observó que el uso de ocrelizumab tuvo un impacto positivo en el presupuesto del Sistema Nacional de Salud y se asoció con una disminución del presupuesto de € 21 millones en un horizonte temporal de tres años. Además, destacan que los costos farmacológicos son un factor clave que impulsa el costo total del tratamiento. En el primer estudio, se encontró que los costos farmacológicos representaban el 82% del costo total, mientras que, en el segundo estudio, se observó que ocrelizumab resultó en ahorros de costos en comparación con natalizumab y fingolimod (35).

En resumen, los dos trabajos sugieren que ocrelizumab es una opción de tratamiento costo-efectiva para pacientes con EM y que su uso puede tener un impacto positivo en el presupuesto sanitario. Además, los costos farmacológicos son un factor importante que debe considerarse al evaluar el impacto financiero de los tratamientos para la EM.

Este modelo considera tan solo los costos directos para el sistema, y no considera el impacto social de la esclerosis múltiple y el impacto económico de la progresión de la enfermedad, en el largo plazo. Por otro lado, la poca información nacional, y lo reducida que es, obliga a

asumir que los resultados de los ensayos clínicos son extrapolables en Costa Rica, en especial lo relativo a las tasas de incidencia de eventos adversos (2).

Otra limitación es que el modelo tampoco incluye el impacto de los estados de salud (EDSS), en virtud de que, según los expertos consultados, ellos registran el dato en los expedientes clínicos de los pacientes, pero no existe ninguna información consolidada que se haya publicado, de la distribución en cada estado, según número de pacientes (2).

Tampoco se incluyen las terapias concomitantes, por lo que el costo de la enfermedad es parcial, y podría ser completado en estudios posteriores (2).

Por otra parte, aunque la recolección de los costos unitarios fue precisa, considerando que proviene de datos reales de la C.C.S.S., publicados por Pastor y Ugalde en 2017, algunos pocos costos unitarios no pudieron ser determinados en el desarrollo de este trabajo.

El acceso a la información fue complejo, por reticencia a la metodología de la evaluación económica, lo que hizo que la información de consulta a expertos realizada a través del sistema RAND/UCLA que estuviese disponible de estudios anteriores y de referencias internacionales. Las guías de tratamiento clínico también no han sido actualizadas recientemente.

En todo caso, la variabilidad en las respuestas obtenidas con respecto al manejo de los eventos adversos determinó que, para este parámetro específico, solamente se utilizara el costo de los medicamentos utilizados para tratarlos. Debe tenerse presente que esta es la segunda vez que se realiza un Análisis de Impacto Presupuestario de Tecnologías Sanitarias en Costa Rica.

CAPÍTULO X. CONCLUSIONES

Bajo los supuestos presentados en este trabajo se puede concluir que, desde la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, la introducción de ocrelizumab representa un ahorro presupuestario significativo a lo largo de los próximos cinco años. Los beneficios en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo en la mayoría de los pacientes, permite recomendar, tanto clínica como económicamente, el uso racional y progresivo del producto en este contexto.

Ocrelizumab corresponde al medicamento más económico a largo plazo dentro de las intervenciones evaluadas en este estudio para el manejo de la EMRR en el modelo con una proyección a 5 años. Es un medicamento muy efectivo para el manejo de la patología, con buen perfil de seguridad, además de tener un impacto global en el presupuesto del manejo de la EM; se considera por esto que corresponde a una buena alternativa para el manejo de los pacientes con EMRR.

Alemtuzumab es también una opción costo efectiva para el manejo de la EMRR en el contexto del Sistema de Salud costarricense. Natalizumab y fingolimod ocuparon un lugar por detrás de alemtuzumab respectivamente en el análisis de impacto presupuestario lo cual demuestra la tendencia a modificar la trayectoria del gasto en EM a nivel institucional.

Teniendo en cuenta los análisis realizados, se considera que el grupo de los interferones beta corresponden a intervenciones que no son económicas a largo plazo para el manejo de la EMRR dentro del sistema de salud costarricense. Los interferones pertenecen a la primera línea de manejo de la patología, sin embargo, no son la única alternativa dado que también se dispone otras alternativas con mejores perfiles de beneficios terapéuticos, menos recaídas y efectos adversos que los interferones.

Es importante recordar que la elección de la intervención específica para cada paciente, está a cargo del médico tratante y depende de las características clínicas del mismo, que pueden contraindicar cierta intervención, o hacerlo mejor candidato a otras.

CAPÍTULO XI. FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Para la elaboración de esta tesis no se requirieron fuentes de financiamiento externas, ya que, la información utilizada se encontraba publicada en distintos estudios. Además, este estudio ha sido realizado sin ayuda financiera de ninguna empresa.

CAPÍTULO XII. LIMITACIONES

Ausencia de estudios en Costa Rica y a nivel internacional que comparen el uso de orelizumab contra otras terapias de segunda línea en específico. Es un modelo teórico también, lo que tiene las limitaciones inherentes al análisis en escenario hipotético. Adicionalmente no tomará en cuenta micro-costeo, que son variables económicas que dan mayor detalle del costo real.

CAPÍTULO XIII. FACILIDADES

Disponibilidad amplia de la información y evidencia científica de la esclerosis múltiple, así como sus tratamientos (efectos adversos, eficacia, etc.). La obtención de los datos estadísticos nacionales y de estudios previos a este, que dan fe de los precios en las terapias, fármacos, costos de monitoreo, administración de medicamentos, efectos adversos y recaídas, y demás rubros establecidos en el modelo es sencilla y práctica.

CAPÍTULO XIV. CONDICIONES ÉTICAS

En cuanto a las condiciones éticas, en la investigación se cumple con las disposiciones existentes en el manejo de datos.

CAPÍTULO XV. REFERENCIAS

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo Dan, Jameson JL, Loscalzo J. Principios de Medicina Interna. 20a ed. McGraw Hill; 2018.
2. Pastor Quirós L, Ugalde R. Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta 1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa. Rev Neuroeje [Internet]. 2017 [consultado octubre 2019]; 30(2): 31-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2284240319833287>
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 [consultado diciembre 2019];378(2):169–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
4. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet [Internet]. 2018 [consultado diciembre 2019];391(10130):1622–36. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
5. Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies. Nat Rev Neurol [Internet]. 2021 [consultado marzo 2022]; 17(7):399-414. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00498-5>
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet [Internet]. 2008 [consultado enero 2023];372(9648):1502-17. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
7. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. CNS Drugs [Internet]. 2018 [consultado diciembre 2019];32(9):813–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0541-5>

8. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [Internet]. 1983 [consultado julio 2020];33(11):1444-1452. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
10. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 [consultado enero 2023]; 343(20): 1430-1438. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>
11. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahike F. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* [Internet]. 2001 [consultado febrero 2023]; 57(11): 1969-1975. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.11.1969>
12. PRISMS Study Group. Randomised double- blind placebo-controlled study of interferon beta- 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998 [consultado febrero 2023]; 352(9139): 1498- 1504.
13. Valverde Espinoza, J., Vargas Howell, R., Parajeles Vindas, A., Fernández Morales, H., Carazo Céspedes, K., Rosales Bravo, L., Sánchez Pacheco, R., Garro Zúñiga, M., Monterrey Álvarez, P., Vives Rodríguez, A., Henríquez Varela, F., Pérez Rojas, R., García Chinchilla, L. & Hernández Vargas, E. Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. *Rev Neuroeje* [Internet]. 2015 [consultado diciembre 2019]; 28(2):69-120. Disponible en : <https://neuroeje.com/articulos/114.pdf>
14. Repovic P. Management of multiple sclerosis relapses. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2019 [consultado marzo 2022];25(3):655–69. Disponible en: <https://do.org/10.1212/CON.0000000000000739>

15. CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis in adults. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics. [Internet]. 2011 [consultado febrero 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/documents/manufacture-submission-from-novartis2>
16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 [consultado febrero 2021]; 354(9): 899-910. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
17. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2008 [consultado febrero 2021]; 26(7): 617-627. Disponible en: <https://doi.org/10.2165/00019053-200826070-00008>
18. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2012 [consultado febrero 2023]; 380(9856):1829-39. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
19. Cree BAC, Pradhan A, Pei J, Williams MJ. Efficacy and safety of ocrelizumab vs interferon beta-1a in participants of African descent with relapsing multiple sclerosis in the Phase III OPERA I and OPERA II studies. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 [consultado enero 2023]; 52:103010. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103010>

20. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [consultado Agosto 2022];376(3):221–234. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
21. Mancinelli CR, de Rossi N, Capra R. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: Safety, efficacy, and pharmacology. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2021 [consultado enero 2023]; 17:765-776. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S282390>
22. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [Internet]. 2019 [consultado marzo 2022]; 55–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.040>
23. Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G, Freedman MS, Leist TP, Ma X, Kile D, Musch B, Reder AT, Wolinsky JS. Ocrelizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis after a suboptimal response to previous disease-modifying therapy: A nonrandomized controlled trial. *Mult Scler* [Internet]. 2021 [consultado marzo 2022]; 28(5):790-800. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/13524585211035740>
24. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, Aragones M, Palazón-Bru A. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real- World Study from Spain. *Frontiers in Neurol* [Internet]. 2021 [consultado Agosto 2022]; 11:592304. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592304>
25. Dirks P, Zingler V, Leemhuis J, Berthold H, Hieke-Schulz S, Wormser D, et al. Design of a non-interventional post-marketing study to assess the long-term safety and effectiveness of ocrelizumab in German real world multiple sclerosis cohorts - The CONFIDENCE study protocol. *BMC Neurology* [Internet]. 2020 [consultado abril 2021];20(1):95. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01667-7>

26. Juanatey A, Blanco-García L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018 [consultado febrero 2023]; 66(12):423-33.
27. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 [consultado Agosto 2022]; 4(1):1–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
28. Vásquez-Céspedes J, Fernández-Morales H, Valverde-Espinoza JA, Moraga-López A, Carazo-Céspedes K. Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017 . [Internet]. 2017 [consultado diciembre 2019];13(2):69–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.02.002>
29. República de Costa Rica. Ley General de Salud. Ley 5395. Art. 3. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 1973.
30. Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.). Lista Oficial de Medicamentos y Normativa 2014 [Internet]. 2023 [consultado abril 2023]. Disponible en; <https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/#pag/1>
31. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health* [Internet]. 2007 [consultado julio 2020];10(5):336-347. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x>
32. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, Manfrini M, Overell J, Koendgen H, Sauter A, Bennett I, Hubeaux S, Kappos L, Hauser SL. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 [consultado enero 2023];19(12):998–1009. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2)

33. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, Fiore D, Pei J, Musch B, Giovannoni G. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler* [Internet]. 2018 [consultado diciembre 2019];24(14):1862–1870. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1352458518808189>

34. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 [consultado Agosto 2022]; 4(1):1–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>

35. Cortesi PA, Paolicelli D, Capobianco M, Cozzolino P, Mantovani LG. The Value and Sustainability of Ocrelizumab in Relapsing Multiple Sclerosis: A Cost- Effectiveness and Budget Impact Analysis. *Farmeconomia Health economics and therapeutic pathways* [Internet]. 2019 [consultado abril 2021]; 20(1). Disponible en: <https://doi.org/10.7175/fe.v20i1.1435>

CAPÍTULO XVI. ANEXOS

Datos publicados por Pastor y Ugalde en 2017 en su estudio titulado “Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta-1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, tratados en la Caja Costarricense del Seguro Social.”

Anexo 1. Tabla de Costos Unitarios farmacológicos y riesgos

Tabla III. Costos Unitarios (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)		
	Unidades	Costo
Medicamentos del estudio		
Alemtuzumab, 10mg/mL, 1.2mL vial	Vial	\$12,605.00
Fingolimod (Gilenya), 0.5 mg por cápsula, 28 cápsula	Cápsula	\$ 81.94
IFNβ-1b sc (Betaferon), 250 µg/mL 15viales + 15 jeringas pregargadas	Vial	\$ 103.46
Natalizumab (Tysabri), 20mg/mL, 15mL vial	Vial	\$ 3,200.00
Administración medicamentos del estudio		
Alemtuzumab		
Aciclovir 400mg x 30 días (antiviral)	Administración	\$ 1.20
Metilprednisolona 1gr IV (premedicación) x 3 días por ciclo	Administración	\$ 29.88
Sala de Observación en Emergencias x 6 horas	Administración	\$ 288.27
Natalizumab		
Sala de Observación en Emergencias x 2 horas	Administración	\$ 176.85
Fingolimod		
Electrocardiograma	Por procedimiento	\$ 73.47
Sala de Observación en Emergencias x 6 horas	Administración	\$ 288.27
Manejo de la enfermedad & plan de minimización de riesgos		
Visitas		
Consulta Especializada (Neurólogo, Oftalmología, Psicología, Cardiología)	Por consulta	\$ 58.21
Exámenes de Gabinete		
Anti Receptor TSH	Por procedimiento	\$ 12.66
Diagnóstico diferencial por Hepatitis	Por procedimiento	\$ 116.93
Diagnóstico diferencial por Varicela	Por procedimiento	\$ 10.63
Diagnóstico diferencial por VIH	Por procedimiento	\$ 141.45
Diagnóstico diferencial por Virus Papiloma Humano	Por procedimiento	\$ 177.50
Electrocardiograma	Por procedimiento	\$ 73.47
Exámen General de Orina	Por procedimiento	\$ 7.41
Función Hepática	Por procedimiento	\$ 90.71
Función Renal	Por procedimiento	\$ 49.99
Función Tiroidea	Por procedimiento	\$ 23.70
Hemograma	Por procedimiento	\$ 4.09
Prueba de embarazo (Sub U Beta HCG)	Por procedimiento	\$ 16.96
Prueba subcutánea para inmunización de la BCG	Por procedimiento	\$ 26.65
Resonancia Magnética	Por procedimiento	\$ 209.15
Determinación del virus JC	Por procedimiento	\$ 365.00
Cuantificación del virus JC	Por procedimiento	\$ 425.00
Transaminasas (SGOT/AST & SGPT/ALT)	Por procedimiento	\$ 53.29

Anexo 2. Tabla de Costos Unitarios de Recursos Clínicos

Tabla IV. Costos Unitarios (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)

	Unidades	Costo
Eventos Adversos		
Visitas		
Consulta General de Urgencias	Por consulta	\$ 28.96
Estancia Hospitalaria		
Internamiento en Unidad	Por día	\$ 26.91
Exámenes de Gabinete		
Biopsia de diagnóstico	Por procedimiento	\$ 399.16
Hemograma	Por procedimiento	\$ 4.01
Resonancia Magnética	Por procedimiento	\$ 205.04
Tratamientos		
Acetaminofen 500mg (analgésico)	Por día	\$ 0.03
Aciclovir 400mg (antiviral)	Por día	\$ 0.08
Amoxicilina 500mg (antibiótico)	Por día	\$ 0.13
Ciprofloxacina 500mg (antibiótico)	Por día	\$ 0.08
Fexofenadina 120mg (antihistamínico)	Por día	\$ 0.01
Ibuprofeno 400mg (anti-inflamatorio)	Por día	\$ 0.05
Levotiroxina 0.1mg (Hormona Tiroidea)	Por día	\$ 0.04
Loperamida 2mg (antidiarreico)	Por día	\$ 0.03
Metilprednisolona 500mg IV (Corticoesteroide)	Por día	\$ 9.96
Prednisolona 5mg (Corticoesteroide)	Por día	\$ 0.03
Manejo de Brotes		
Visitas		
Consulta Especializada (Neurólogo)	Por consulta	\$ 57.07
Consulta no Médica (Técnico Terapia Física, Técnico Campos Visuales, Técnico Urología)	Por consulta	\$ 7.92
Interconsulta (Oftalmología, Urología, Fisiatría)	Por consulta	\$ 44.94
Estancia Hospitalaria		
Servicio de Emergencias	Por día	\$ 345.17
Internamiento en Unidad	Por día	\$ 26.91
Unidad de Cuidados Intensivos	Por día	\$ 1,488.52
Exámenes de Gabinete		
Campimetría	Por procedimiento	\$ 19.04
Exámen General de Orina	Por procedimiento	\$ 49.99
Hemograma	Por procedimiento	\$ 209.15
Radiografía de Toráx Convencional	Por procedimiento	\$ 18.34
Resonancia Magnética	Por procedimiento	\$ 26.65
Urocultivo	Por procedimiento	\$ 35.62
Medicamentos		
Inmunoglobulina 6g (Biológicos)	Por día	\$ 41.65
Metilprednisolona 500mg IV (Corticoesteroide)	Por día	\$ 0.03
Plasmaféresis (Recambio de Plasma)	Por día	\$ 549.91

Anexo 3. Tabla de Costos Unitarios de Monitorización

Tabla V. Costos unitarios de los recursos utilizados para el Plan de Minimización de Riesgos y Monitorización de las terapias modificadoras de la enfermedad, objeto de este estudio, en pacientes con EMRR Activa. (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)

Medicamentos Inmunomoduladores	Recursos	Periodo	Costo
Alemtuzumab	Hemograma	Primer Año	52.13
	Diagnóstico diferencial por Hepatitis	Primer Año	114.64
	Diagnóstico diferencial por Virus Varicela Zoster	Primer Año	141.45
	Diagnóstico diferencial por Tuberculosis	Primer Año	26.12
	Diagnóstico diferencial por VIH	Primer Año	141.45
	Diagnóstico diferencial por Virus del Papiloma	Primer Año	174.02
	Consulta con Neurología	Primer Año	741.92
	Función Hepática	Primer Año	90.71
	Función Tiroidea	Primer Año	116.19
	Función Renal	Primer Año	49.01
	Exámen General de Orina	Primer Año	94.48
	Resonancia Magnética	Primer Año	205.04
	Hemograma	Segundo Año	48.12
	Consulta con Neurología	Segundo Año	684.84
	Función Hepática	Segundo Año	90.71
	Función Tiroidea	Segundo Año	92.95
	Exámen General de Orina	Segundo Año	87.21
	Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04
Natalizumab	Hemograma	Primer Año	12.03
	Detección del Virus JC	Primer Año	730.00
	Titulos del Virus JC	Primer Año	425.00
	Consulta Neurología	Primer Año	513.63
	Consulta Psicología	Primer Año	57.07
	Transaminasas	Primer Año	156.74
	Resonancia Magnética	Primer Año	205.04
	Hemograma	Segundo Año	8.02
	Detección del Virus JC	Segundo Año	730.00
	Titulos del Virus JC	Segundo Año	425.00
	Consulta Neurología	Segundo Año	456.56
	Consulta Psicología	Segundo Año	57.07
Transaminasas	Segundo Año	104.49	
Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04	
Fingolimod	Hemograma	Primer Año	12.03
	Diagnóstico Diferencial del Virus de Varicela Zóster	Primer Año	114.64
	Prueba de Embarazo	Primer Año	16.62
	Consulta Neurología	Primer Año	456.56
	Consulta otros especialistas (oftalmología, cardiología, psicología)	Primer Año	285.35
	Función Hepática	Primer Año	272.14
	Electrocardiograma	Primer Año	72.03
	Resonancia Magnética	Primer Año	205.04
	Hemograma	Segundo Año	8.02
	Consulta Neurología	Segundo Año	399.49
	Consulta otros especialistas (Psicología, oftalmología, cardiología)	Segundo Año	228.28
	Función Hepática	Segundo Año	181.43
Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04	
Interferón Beta 1b	Hemograma	Primer Año	4.01
	Consulta Neurología	Primer Año	228.28
	Consulta Psicología	Primer Año	57.07
	Función Hepática	Primer Año	90.71
	TSH	Primer Año	12.42
	Resonancia Magnética	Primer Año	205.04
	Hemograma	Segundo Año	4.01
	Consulta Neurología	Segundo Año	171.21
	Consulta Psicología	Segundo Año	57.07
	Función Hepática	Segundo Año	90.71
TSH	Segundo Año	12.42	
Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04	

Anexo 4. Tabla de Costos Unitarios de recursos para manejo de efectos adversos

Tabla VI. Costos unitarios de los recursos utilizados para el manejo de los eventos adversos, de las terapias modificadoras de la enfermedad, objeto de este estudio, en pacientes con EMRR Activa (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)

Eventos Adversos	Recursos	Unidad	Costo	
Reacción Asociada a la Infusión	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96	
	Fexofenadina 120mg 1 d x 1 sem (antihistamínico)	Por episodio	0.09	
	Ibuprofeno 400mg 3d x 1 sem (anti-inflamatorio)	Por episodio	0.37	
Infección por Herpes	Aciclovir 400mg 1d x 1 mes (antiviral)	Por episodio	1.22	
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96	
Infección del Tracto Urinario	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	1.20	
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	57.92	
Relacionado con la Tiroiditis Autoinmune	Hipotiroidismo	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
		Hemograma	Por episodio	4.01
		Levotiroxina 1d	Anual	4.66
Hipertiroidismo	Consulta General de Urgencias	Por episodio	4.01	
	Hemograma	Por episodio	4.01	
	Propiltiouracilo 50mg (150mg tib 3 meses; 100mg tib 9 meses)	Anual	52.25	
Enfermedad de Basedow	Consulta General de Urgencias	Por episodio	4.01	
	Hemograma	Por episodio	4.01	
	Propiltiouracilo 50mg (150mg tib 3 meses; 100mg tib 9 meses)	Anual	52.25	
Reacción Alérgica	Prednisolona 5mg 3d x 1sem	Por episodio	0.23	
	Loratadina 10mg 1d x 1 mes	Por episodio	0.40	
Artralgia	Metilprednisolona 1g x 3d IV	Por episodio	29.88	
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96	
Bronquitis	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96	
	Amoxicilina 500mg 3 d x 5 d	Por episodio	0.90	
Diarrea	Loperamida 3d x 1 sem	Por episodio	0.66	
Reacción asociada al sitio inyección	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96	
	Fexofenadina 120mg 1 d x 1 sem (antihistamínico)	Por episodio	0.09	
	Ibuprofeno 400mg 3d x 1 sem (anti-inflamatorio)	Por episodio	0.37	
NABs	Levotiroxina	Por episodio	0.73	
	Hemograma	Por episodio	4.01	
Leucoencefalopatía multifocal progresivo	Hemograma	Por episodio	4.01	
	Resonancia Magnética	Por episodio	205.04	
	Biopsia Lumbar	Por episodio	399.16	
Infección Severa	Consulta General de Urgencias	Por episodio	115.85	
	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	868.85	
	Aciclovir 400mg 1d x 1 mes (antiviral)	Por episodio	1.22	
Infección del Tracto Urinario	Consulta General de Urgencias	Por episodio	57.92	
	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	202.73	

Anexo 5. Escala EDSS

Puntuación expandida del estado de discapacidad (EDSS)	
0.0 = Exploración neurológica normal [todos los componentes de la prueba están en el grado 0 de estado funcional (FS)]	5.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de casi 100 m
1.0 = No hay discapacidad, signos mínimos en un FS (es decir, grado 1)	6.0 = Se necesita auxilio unilateral para caminar 100 m con lapsos de reposo o sin ellos
1.5 = No hay discapacidad, signos mínimos en varios FS (más de un grado 1)	6.5 = Se necesita auxilio bilateral constante para caminar 20 m sin reposar
2.0 = Discapacidad mínima en un FS (un FS de grado 2, otros de grado 0 o 1)	7.0 = Imposibilidad de caminar más de 5 m incluso con auxilio; persona en silla de ruedas obligadamente; conduce por sí mismo la silla y cambia de sitio solo
2.5 = Mínima discapacidad en dos FS (dos FS de grado 2, otros en 0 o 1)	7.5 = No puede caminar más que pocos pasos; obligadamente requiere de silla de ruedas; puede necesitar auxilio para cambios de sitio o transferencia
3.0 = Moderada discapacidad en un FS (un FS de grado 3, otros en 0 o 1) o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres o cuatro FS de grado 2; otros en 0 o 1) aunque la persona es totalmente ambulatoria	8.0 = Persona confinada esencialmente a la cama o silla de ruedas o que apenas se desplaza en esta última, pero fuera del lecho la mayor parte del día; aún es autosuficiente en muchas de las funciones de atención personal; por lo general usa eficazmente los brazos
3.5 = Persona totalmente ambulatoria, pero con discapacidad moderada en un FS (uno grado 3) y uno o dos FS de grado 2; o dos FS de grado 3, o cinco FS de grado 2 (otros en 0 o 1)	8.5 = Persona confinada esencialmente a la cama gran parte del día; retiene todavía parte del uso eficaz de los brazos y puede desempeñar algunas funciones de cuidado personal
4.0 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de casi 500 m	9.0 = Persona en cama, totalmente dependiente; se puede comunicar y comer
4.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de casi 300 m	9.5 = Individuo en cama, totalmente dependiente que no puede comunicarse ni comer
5.0 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de casi 200 m	10.0 = Fallecimiento por MS