

# 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.

*Pastor Luis, Ugalde Rocío.*

## **Financiación:**

*Este estudio ha sido realizado por Rocío Ugalde y Luis Pastor, sin ayuda financiera de ninguna empresa, sino en su calidad de estudiantes de la Maestría de Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Farmacoeconomía) de la Universidad Carlos III de Madrid.*

## **Declaración de Intereses:**

*Rocío Ugalde (Pharm.D) es empleada de Lilly y trabaja en el Departamento de Acceso al Mercado, en Costa Rica. Luis Pastor (Pharm.D) es empleado de Sanofi Genzyme y trabaja como Director de Acceso al Mercado para Centro América y El Caribe. Esta situación, en ningún caso, ha influido en los resultados presentados.*

## **Reconocimientos:**

*Agradecemos a los siguientes profesionales, por su valiosa contribución como tutores de este trabajo. Dr. Félix Lobo. Director Máster de Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Farmaco-Economía). Universidad Carlos III de Madrid. Dr. Hugo Marín Piva. Secretario Técnico del Comité Central de Farmacoterapia. Caja Costarricense de Seguro Social.*

## **Y como asesor especialista:**

*Dr. Miguel Angel Barboza Elizondo. Médico neurólogo costarricense.*

## **SUMMARY:**

**Aim:** To assess the budget impact of the introduction of alemtuzumab in second-line treatment of active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients, previously treated with interferon beta 1b, compared with natalizumab and fingolimod, from the Costa Rican Social Security (C.C.S.S.) perspective, with a time horizon of 5 years.

**Methods:** A budget impact analysis (BIA) with a time horizon of five years was designed, considering the different percentages of administration of drugs used and forecasted by the Costa Rican Social Security (C.C.S.S.) to treat active RRMS, comparing the scenario of a base case, in which the first-line treatment with interferon beta 1-B S.C. and second-line treatments (fingolimod and natalizumab) are in place, against the alternative scenario with the introduction of alemtuzumab is included. The evaluation of the costs (in United States dollars, August 2<sup>nd</sup>, 2016)<sup>(1)</sup> included most of direct medical resources (medication management, disease management, visits, diagnostic tests), excepting concurrent treatments. Unit costs were taken from the records of the C.C.S.S., specifically the Tariff Model Health Insurance First Half 2016<sup>(2)</sup> and the Supply Management Information System (SIGES)<sup>(32)</sup>. Both the National Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Multiple Sclerosis<sup>(3)</sup>, and RAND/UCLA methodology applied to an expert medical panel<sup>(4)</sup> were used to obtain the local resources used in the management of the disease. Additionally, regarding Budget Impact Models, a search and summary of evidence in PubMed database was performed<sup>(5)</sup>. Finally, the ISPOR check list was selected for the evaluation of this work<sup>(6)</sup>.

**Results:** Considering a cohort of 118 patients with active RRMS, the mean global budget impact per five years would be \$20.167.456 USD\$ in the base case and \$19.644.090 USD\$ in the scenario with alemtuzumab. The setting that includes alemtuzumab decreases the budget impact in 2,59% (\$4.183 USD\$ per patient at 5 years). Pharmacological costs were the key drivers of total cost (82 %).

**Conclusion:** The introduction of alemtuzumab represents a significant budgetary saving over the next five years. Higher benefits by reducing relapses, and a very manageable short-term regimen in most patients, allow recommending, both clinically and economically, the progressive and rational use of the product in this context.

**Keywords:** Multiple sclerosis, indirect comparison, Interferón, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, Budget Impact.

## RESUMEN

**Objetivo:** Estimar el impacto presupuestario de la introducción de alemtuzumab en segunda línea para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente activa (EMRR), previamente tratados con Interferón beta 1b, en comparación con natalizumab y fingolimod, desde la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, con un horizonte temporal de 5 años.

**Métodos:** Se utilizó un modelo de Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) con un horizonte temporal cinco años, considerando los diferentes porcentajes de administración de los medicamentos utilizados y pronosticados por la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.) para tratar la EMRR Activa, comparando el escenario de un caso base, en el que se incluye el tratamiento en primera línea con interferón Beta 1-b y los tratamientos en segunda línea (fingolimod y natalizumab), frente al escenario alternativo con la introducción de alemtuzumab en segunda línea. La evaluación de los costos (en dólares de los Estados Unidos, al tipo de cambio vigente al 2 de agosto del 2016)<sup>(1)</sup> incluyó los recursos médicos directos (medicación, administración, manejo de la enfermedad, de eventos adversos y brotes o recaídas),

exceptuando los tratamientos concomitantes. Los datos de costos unitarios se tomaron de los registros de la C.C.S.S., concretamente del Modelo Tarifario del Seguro de Salud del I Semestre del 2016<sup>(2)</sup> y del Sistema de Información de Gestión de Suministros (SIGES).<sup>(32)</sup> Para la obtención de 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<sup>(3)</sup> así como la consulta a expertos utilizando la metodología RAND/UCLA.<sup>(4)</sup> Adicionalmente, se realizó una búsqueda y resumen de la evidencia, con relación a AIP, en la base de datos de PubMed<sup>(5)</sup>. Finalmente, se utilizó la lista de comprobación de ISPOR, para la evaluación del presente trabajo<sup>(6)</sup>.

**Resultados:** Considerando una población diana de 118 pacientes con EMRR Activa, los costos netos según el caso base, para un horizonte temporal, presupuestario de cinco años ascendieron a US\$ 20.167.456 y en el escenario con alemtuzumab fueron de US\$ 19.644.090, lo cual representa una disminución en el impacto presupuestario de 2,59% (US\$ 4.183.00 por paciente a los cinco años). Es importante acotar que el 82% del costo total, está concentrado en el rubro de costos farmacológicos.

**Conclusión:** La introducción de alemtuzumab 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.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, comparación indirecta, Interferón, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, impacto presupuestario.

## INTRODUCCIÓN:

La Esclerosis Múltiple (EM) es la condición neurológica, causante de discapacidad, más común en adultos jóvenes e impone altos costos financieros y de calidad de vida en los pacientes, sus familias y la sociedad<sup>(7)</sup>. Se trata de una enfermedad crónica de inicio en edades tempranas de la vida y con un curso clínico variable. Generalmente se manifiesta por un inicio en brotes caracterizados por signos clínicos de disfunción neurológica de diversa localización: trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, trastornos sensitivos, problemas urinarios y otros. Los pacientes presentan una recuperación total o parcial entre los ataques. 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<sup>(8)</sup>. Las mujeres son más susceptibles que los hombres en razón de 2:1<sup>(9)</sup>. La forma de presentación más frecuente es la remitente recurrente (EMRR), que se caracteriza por la presencia de entre uno y dos episodios de déficit neurológico por año, que resuelven, al menos parcialmente, con o sin tratamiento, en días o meses<sup>(10)</sup>.

No existe un registro nacional de Esclerosis Múltiple en Costa Rica y la información sobre prevalencia es incompleta, razón por la cual no se utiliza la prevalencia como indicador para determinar la población diana, sino los datos reales aproximados, de pacientes tratados con las terapias modificadoras de la enfermedad utilizadas en el estudio, según información proporcionada por la C.C.S.S..<sup>(11)</sup>

La Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple indica que, para mediados del año 2015, se estaba llevando el control y tratamiento de casi 400 pacientes con Esclerosis Múltiple<sup>(3)</sup>, de los cuales aproximadamente 80 reciben terapia con interferón beta 1 b.

En los últimos años han surgido nuevos tratamientos para retardar la progresión de EMRR, tanto inmunomoduladores como inmunosupresores, sin embargo los medicamentos aprobados hasta la

fecha sólo permiten la modificación del curso de la enfermedad, retrasando su progresión y evitando las recidivas.

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.). Para comprender el papel protagónico de esta institución, se debe tener presente que el Sistema de Salud de Costa Rica presta servicios de salud, agua y saneamiento. El componente de servicios de salud incluye un sector público y uno privado y, a su vez, el sector público está dominado por la C.C.S.S., institución autónoma encargada del financiamiento, compra y prestación de la mayoría de los servicios personales de salud. La C.C.S.S. se financia con contribuciones de los afiliados, los empleadores y el Estado y administra tres regímenes, el seguro de enfermedad y maternidad, el seguro de invalidez, vejez y muerte, y el régimen no contributivo.<sup>(12)</sup>

Por disposición constitucional, el Servicio de Salud que presta la C.C.S.S. es universal y solidario<sup>(13)</sup> y cubre a todos los habitantes del país, con sujeción a las disposiciones reglamentarias vigentes<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>.

La Caja Costarricense del Seguro Social 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; adquiere los insumos y medicamentos necesarios para su gestión.

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 Lista Oficial de Medicamentos.

La Lista Oficial de Medicamentos, muestra todos los medicamentos que ofrecen 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.

Para el tratamiento de la enfermedad, en primera línea, a nivel institucional, se disponible en la Lista Oficial de Medicamentos 2014 de la C.C.S.S., los interferones beta: Interferón  $\beta$ -1a intramuscular (IFN $\beta$ -1a im) e Interferón  $\beta$ -1b subcutáneo (IFN $\beta$ -1b sc). 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. Por otro lado, el Interferón  $\beta$ -1a 22  $\mu$ g subcutáneo (IFN $\beta$ -1a 22  $\mu$ g sc) se adquiere ocasionalmente, por un trámite conocido como medicamentos LOM no almacenables (Z) o en tránsito. (16). Este mecanismo de adquisición es utilizado para cantidades mucho más pequeñas.

En la práctica médica habitual a nivel institucional, se inicia tratamiento de Interferón  $\beta$ -1b subcutáneo e Interferón  $\beta$ -1a 22  $\mu$ g subcutáneo en alta carga lesional por Resonancia Magnética (9 o más lesiones). También consideran estas opciones si aparecen lesiones activas aún cuando sea baja carga lesional (en el raro caso que aun así no cumpla con criterios de Esclerosis Múltiple Clínicamente Diagnosticada).<sup>(3)</sup>

Hasta el año 2013 se comenzó a utilizar en Costa Rica, 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 es utilizado cuando el producto no está en la Lista Oficial de Medicamentos y el trámite es realizado por cada paciente.

La información recabada del Comité Central de Farmacoterapia refiere que, a julio del 2016, había en tratamiento 16 pacientes con Natalizumab y 22 con Fingolimod.<sup>(11)</sup>

Alemtuzumab 12 mg/1,2 ml para perfusión es un nuevo medicamento que no ha sido utilizado todavía en la Seguridad Social y es la intervención objeto de este estudio.

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 disminuir nuevas recaídas, o la progresión de la discapacidad, permanece poco claro debido al limitado número de estudios con comparaciones directas. Sin embargo, para valorar la eficacia relativa de las alternativas entre sí, en términos de tasa anualizada de recaídas, se pueden utilizar comparaciones indirectas, obtenidas por un metaanálisis en red de Cochrane hecho en el 2015<sup>(17)</sup>. El metaanálisis en red mostró que, en términos del efecto protector contra la recurrencia de recaídas en EMRR, durante los primeros 24 meses de tratamiento, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod superaron a otras drogas. La droga más efectiva fue alemtuzumab (riesgo relativo (RR) versus placebo 0,46, 95% de intervalo de Confianza (CI) 0,38 a 0,55; área bajo la curva de ranking acumulativo (SUCRA) 96%, nivel de evidencia moderado), seguido de mitoxantrona (sin interés para el caso en estudio, por no ser un producto utilizado en la Caja Costarricense de Seguro Social, a la fecha), luego de natalizumab (RR 0,56, IC del 95%: 0,47 a 0,66; SUCRA 88%; nivel de evidencia alto) y Fingolimod (RR 0,72, IC del 95%: 0,64 a la 0,81; SURA 71%; nivel de evidencia moderado. El metaanálisis de red concluye que para prevenir recaídas, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod son más efectivos que otras drogas, basado en nivel de evidencia de moderada a alta<sup>(17)</sup>.

Dada la naturaleza de la EM, estas terapias son de uso crónico, lo que supone una importante inversión para la C.C.S.S., que en el 2015 ascendió, sólo en interferones a un monto de US\$3.781.231,00. Los medicamentos de segunda línea, actualmente utilizados, natalizumab y fingolimod, representaron, al primer semestre del 2016 una inversión cercana al US\$1.500.000,00 anuales<sup>(11)</sup>.

Por otra parte, la carga económica del manejo de EM es muy elevada y motivo de preocupación creciente de las autoridades de la C.C.S.S.. El objetivo del presente estudio es la estimación del impacto presupuestario de la inclusión de Alemtuzumab, como terapia de segunda línea, en la población con EMRR Activa, en Costa Rica, según la perspectiva de la C.C.S.S..

## MÉTODOS:

### Muestra:

Para la estimación de la población diana del análisis, se consideró el número aproximado de pacientes en tratamiento con Interferón Beta 1B, Natalizumab y Fingolimod con EMRR que reciben tratamiento en la C.C.S.S. a junio del 2016, acorde con el consumo promedio determinado en el Sistema de Información y Gestión de Suministros (SIGES) de la institución.

De acuerdo a los expertos consultados por medio de la metodología RAND/UCLA, el 50% de la población de pacientes en tratamiento con Interferón Beta 1b, debería de estar en otra terapia de segunda línea. Por esta razón, en el modelo se cambiaron en el primer año, el 50% de los pacientes bajo dicho tratamiento a las otras terapias del estudio.

La población diana de este estudio estaría constituida por 80 pacientes en tratamiento con este interferón, de los cuales cambian a segunda línea, en el primer año, el 50%. Asimismo, se incorporan 16 pacientes con Natalizumab y 22 con Fingolimod, que reciben tratamiento en el 2016 para EMRR activa<sup>(11)</sup>. El crecimiento de pacientes en tratamiento a partir del primer año se ajustó de manera proporcional, aplicando la previsión de crecimiento de la población costarricense, estimada por el Instituto Nacional de Estadística y Censo<sup>(18)</sup>.

### Alternativas Terapéuticas:

Las alternativas terapéuticas evaluadas en el análisis incluyeron los siguientes medicamentos actualmente utilizados por la C.C.S.S. para el tratamiento de la EMRR Activa:

#### *En primera línea:*

Interferón  $\beta$ -1b subcutáneo (IFN $\beta$ -1b sc): Betaferon®, Bayer Schering Pharma.

#### *En segunda línea:*

Fingolimod 0,5 mg cápsulas: Gilenya®, Novartis.  
Natalizumab 300 mg/15 ml para uso endovenoso: Tysabri®, Biogen Idec.

Además se incluyó el medicamento de segunda línea, para el cual se realiza el análisis de impacto presupuestario y que no ha sido utilizado todavía en la Seguridad Social, según se indica a continuación: Alemtuzumab 12 mg/1,2 ml para perfusión: Lemtrada®, Sanofi Genzyme.

### Modelo de análisis de impacto presupuestario:

Un Análisis de Impacto Presupuestario 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. 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). En el presente trabajo, el desarrollo del modelo de impacto presupuestario se realizó mediante el programa Microsoft Excel 2011 para Mac, de acuerdo con las recomendaciones internacionales<sup>(27)</sup>.

La tabla I muestra las características del modelo. Se ha utilizado una modelización estática. La tabla I resume las características básicas del modelo. Se emplea la escala EDSS Kurtzke para distribuir los pacientes en el modelo. La escala de discapacidad de Kurtzke, también conocida como EDSS, es una manera de cuantificar el avance de la enfermedad de una persona, enumerando las discapacidades relacionadas con la esclerosis múltiple, lo que permite a los neurólogos asignar una puntuación determinada a cada paciente. (Kurtzke 1983)<sup>(28)</sup>. Sin embargo, el modelo asume que no hay transiciones entre los estados de EDSS a lo largo del horizonte temporal. El único efecto para las terapias modificadoras de la enfermedad incluido en el modelo es el número de brotes que requirieron o no hospitalización, experimentados. En el caso de Alemtuzumab, se utiliza como referencia el estudio clínico CARE MS II, que es un estudio controlado aleatorizado de fase III de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente, previamente expuestos a otra terapia modificadora de la enfermedad<sup>(21)</sup>.

Tabla I. Características del Modelo de Análisis del Impacto Presupuestario

Resumen	Descripción
Tipo de Análisis Económico	Análisis de Impacto Presupuestario
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alemtuzumab (Lemtrada®)</li> </ul>
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interferón-β-1b (Betaferon®)</li> <li>Fingolimod (Gilenya®)</li> <li>Natalizumab (Tysabri®)</li> </ul>
Población en estudio	Población adulta con EMRR activa: <ul style="list-style-type: none"> <li>CARE-MS II (pacientes con terapia previa, modificadora de la enfermedad).</li> </ul>
Perspectiva	C.C.S.S. (Pagador).
Horizonte temporal	5 años
Estados de salud	EDSS estados 0-9, in EMRR. No se consideraron transiciones entre estados.
Resultado primario	Costo total anual y a cinco años, para la población con EMRR activa.
Presupuestos	Los pacientes sólo pueden cambiar de tratamiento al final de cada año. El efecto del tratamiento es reducir la tasa de recaídas únicamente. No son posibles transferencias a Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), a lo largo del horizonte temporal. Las recaídas por escenario ocurren a una tasa que depende de la mezcla de tratamientos (promedio de las eficacias de los tratamientos)

La población diana se determinó con base en el número de pacientes tratados con interferón beta 1b en el país, que son aquellos tratados en primera línea con EMRR activa (Fig. 1).

Se ha estimado un escenario de referencia o caso base, en el cual se incluyeron los porcentajes de utilización de cada uno de los fármacos indicados en primera línea y segunda línea para el tratamiento de los pacientes con EMRR activa. Este caso base se ha comparado con un escenario que recrea la introducción de Alemtuzumab, variando los porcentajes de participación de los diferentes tratamientos utilizados en la actualidad (Tabla II). De esta forma se puede calcular el costo

incremental de la inclusión de Alemtuzumab. En el caso base, se consideró, con base en información de la C.C.S.S., la utilización proyectada de Fingolimod y Natalizumab en una proporción del 70% y 30% para los nuevos pacientes, respectivamente, los cuales son incorporados en su totalidad en el primer año. En el escenario con Alemtuzumab se consideró una distribución de 25% de los nuevos pacientes con este producto, 52,5% para Fingolimod y 22,5% para Natalizumab. Asimismo, basado en la consulta a expertos, se asume la necesidad de transición a segunda línea, del 50% de los pacientes tratados con interferón beta 1b<sup>(4)</sup>.

Figura I. Esquema del análisis de Impacto Presupuestario

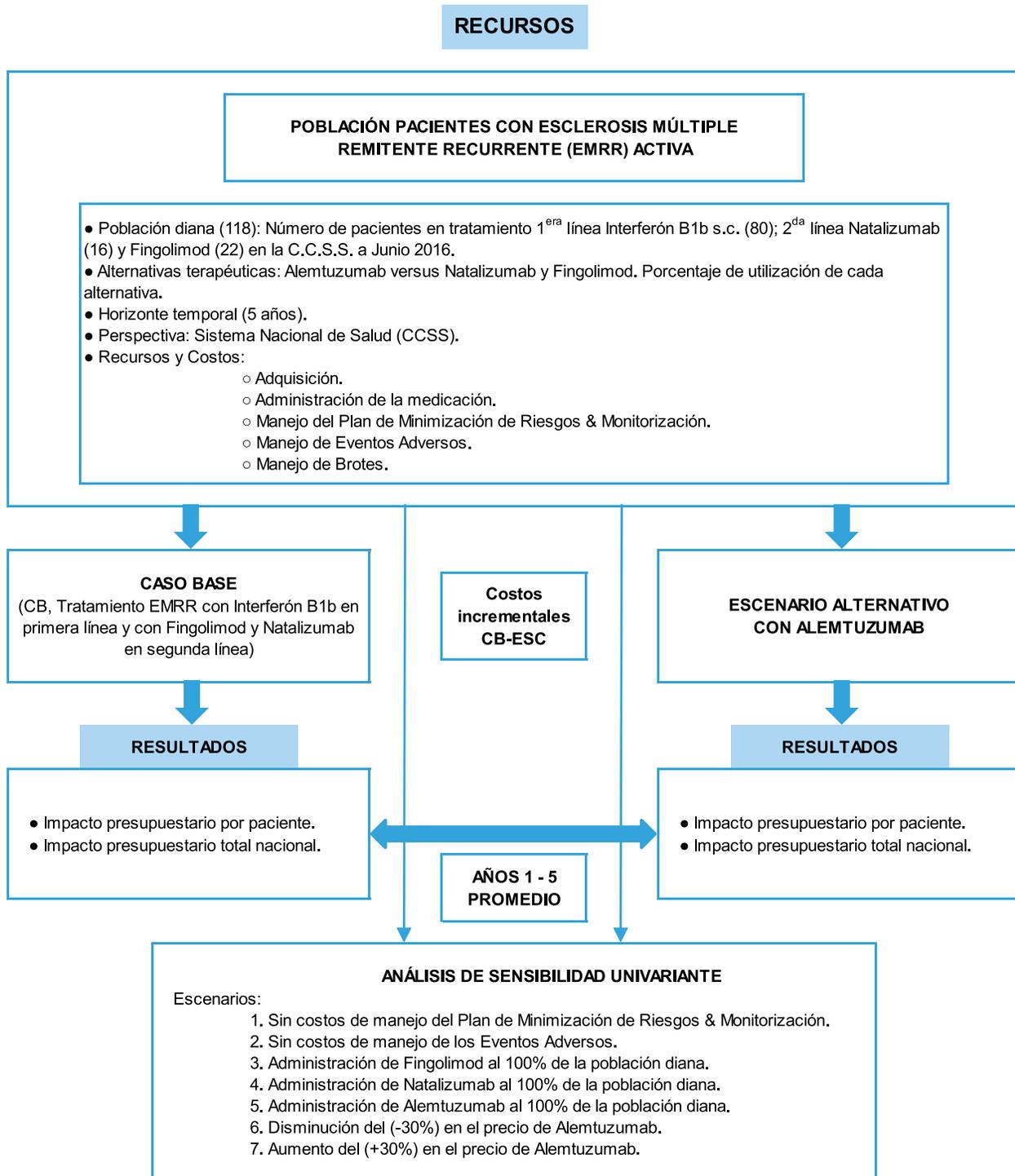


Tabla II. Distribución del mercado en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Activa en Costa Rica

Producto	2016		2017		2018		2019		2020		2021		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Escenario sin alemtuzumab	Interferón Beta 1 b	80	67.80%	40	33.90%	40	33.90%	41	33.90%	41	33.90%	42	33.90%
	Natalizumab	16	13.56%	28	23.73%	28	23.73%	29	23.73%	29	23.73%	29	23.73%
	Fingolimod	22	18.64%	50	42.37%	51	42.37%	51	42.37%	52	42.37%	52	42.37%
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100.00%</b>	<b>118</b>	<b>100.00%</b>	<b>119</b>	<b>100.00%</b>	<b>121</b>	<b>100.00%</b>	<b>122</b>	<b>100.00%</b>	<b>123</b>	<b>100.00%</b>
Escenario con alemtuzumab	Interferón Beta 1 b	80	67.80%	40	33.90%	40	33.90%	41	33.90%	41	33.90%	42	33.90%
	Natalizumab	16	13.56%	25	21.19%	25	21.19%	26	21.19%	26	21.19%	26	21.19%
	Fingolimod	22	18.64%	43	36.44%	43	36.44%	44	36.44%	44	36.44%	45	36.44%
	Alemtuzumab curso 1	0	0.00%	10	8.47%	0	0.09%	0	0.09%	0	0.09%	0	0.08%
	Alemtuzumab curso 2					10	8.11%	0	0.09%	0	0.09%	0	0.08%
	Alemtuzumab curso 3							2	1.69%	0	0.02%	0	0.02%
	Alemtuzumab curso 4									2	1.40%	0	0.02%
	Alemtuzumab curso 5											1	0.46%
	Libre de Tx ALT					0	0.27%	8	6.60%	8	6.88%	10	7.81%
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100.00%</b>	<b>118</b>	<b>100.00%</b>	<b>119</b>	<b>100.00%</b>	<b>121</b>	<b>100.00%</b>	<b>122</b>	<b>100.00%</b>	<b>123</b>	<b>100.00%</b>

Tx Tratamiento  
ALT Alemtuzumab

### Horizonte temporal, perspectiva y tasa de descuento:

El análisis se realizó utilizando un horizonte temporal de cinco años, según la perspectiva de la C.C.S.S., que es el proveedor de servicios sanitarios en Costa Rica. 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<sup>(29)</sup>.

### Recursos:

Debido a que el análisis se ha realizado siguiendo la perspectiva de la C.C.S.S., se consideraron únicamente los recursos relacionados con los costos directos sanitarios, que son los financiados por las autoridades sanitarias.

- Medicamentos y costos de adquisición.<sup>(32)</sup>
- Administración del tratamiento: El modelo asumió que la administración de las terapias intravenosas (natalizumab, alemtuzumab) es realizada por personal calificado, por lo que la administración intravenosa se asoció, con una visita ambulatoria (en el caso de natalizumab) u hospitalización (en el caso de alemtuzumab). La terapia subcutánea (Betaferon) puede ser auto-administrada por el paciente.<sup>(4, 3, 2)</sup>
- Manejo de la enfermedad: Para el manejo de la enfermedad se consideró la información obtenida

de un panel de expertos y la evidencia clínica disponible.<sup>(4, 3)</sup>

- Eventos Adversos: Se seleccionaron los eventos adversos más frecuentes y severos de cada uno de los productos, de acuerdo a la evidencia clínica publicada correspondiente a interferón beta 1 b<sup>(19, 20)</sup>, alemtuzumab<sup>(21)</sup>, natalizumab<sup>(22, 23, 24)</sup> y fingolimod<sup>(25, 26)</sup>. En cuanto a su manejo, se consideró únicamente los medicamentos utilizados por el clínico para resolver los mismos. Esto basado en ProspectRx 2012<sup>(34)</sup> y Medicaid 2012<sup>(33)</sup>.
- Brotes y tasa anualizada de recaídas: Las tasas anualizadas de recaídas fueron basadas en la evidencia clínica de cada uno de los productos.<sup>(19, 20, 22, 23, 24, 25, 26)</sup>. Para el manejo de los brotes se utilizó la información recopilada del panel de expertos consultados y la evidencia clínica disponible.

Los tratamientos concomitantes no se incluyen, para efectos de este análisis.

### Definiciones empleadas en el modelo:

**Recaída o Brote:** Es un empeoramiento de la función neurológica que dura más de 24 horas y que se estabiliza o que eventualmente se puede resolver parcialmente o en su totalidad. La fatiga por sí sola o fiebre transitoria relacionada con el empeoramiento

de los síntomas no son consideradas recaídas. Los síntomas que ocurren durante el mes siguiente desde el inicio de la sintomatología son considerados del mismo episodio<sup>(30)</sup>.

**Costos:** En las tabla III y IV se muestran los costos unitarios considerados en el análisis, obtenidos del Modelo Tarifario de Seguro de Salud del I Semestre del 2016<sup>(2)</sup> y del Sistema de Información Gestión de Suministros (SIGES).<sup>(32)</sup> De igual manera la tabla V incluye los recursos y costos unitarios asociados a la monitorización o de cada terapia. En la tabla VI se incluyen los recursos y costos unitarios relacionados con el manejo de los eventos adversos incluidos en este análisis y la tabla VII comprende los costos unitarios de los recursos asociados al manejo de los brotes, según su gravedad. El cálculo del costo farmacológico se realizó en función del precio de compra de los medicamentos evaluados, por parte de la C.C.S.S., en el caso de Fingolimod, Natalizumab e Interferón Beta 1-b. En el caso de Alemtuzumab, se consideró el precio de venta ofrecido por la casa farmacéutica a la C.C.S.S.. Todos los costos del modelo se expresan en dólares al 2 de agosto del 2016<sup>(1)</sup>.

**Análisis de Sensibilidad.** 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.

- Porcentaje de pacientes que recibe cada medicamento. Para ello, se estimó el impacto económico en el caso de que el 100% de los pacientes incluidos en segunda línea en el modelo, se le administrara solamente uno de los medicamentos. Este análisis se realizó para cada una de las alternativas terapéuticas de segunda línea, incluidas en el modelo.
- Precio de alemtuzumab. Se calculó el impacto presupuestario con un precio un 30% menor y 30% mayor al precio de alemtuzumab reportado.
- Exclusión de costos de eventos adversos.
- Exclusión de costos de manejo de la enfermedad.

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

	<b>Unidades</b>	<b>Costo</b>
<b>Medicamentos del estudio</b>		
Alemtuzumab, 10mg/mL, 1.2mL vial	Vial	\$12,605.00
Fingolimod (Gilenya), 0.5 mg por cápsula, 28 cápsula	Cápsula	\$ 81.94
IFN $\beta$ -1b sc (Betaferon), 250 $\mu$ g/mL 15viales + 15 jeringas pregargadas	Vial	\$ 103.46
Natalizumab (Tysabri), 20mg/mL, 15mL vial	Vial	\$ 3,200.00
<b>Administración medicamentos del estudio</b>		
<b>Alemtuzumab</b>		
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
<b>Natalizumab</b>		
Sala de Observación en Emergencias x 2 horas	Administración	\$ 176.85
<b>Fingolimod</b>		
Electrocardiograma	Por procedimiento	\$ 73.47
Sala de Observación en Emergencias x 6 horas	Administración	\$ 288.27
<b>Manejo de la enfermedad &amp; plan de minimización de riesgos</b>		
<b>Visitas</b>		
Consulta Especializada (Neurólogo, Oftalmología, Psicología, Cardiología)	Por consulta	\$ 58.21
<b>Exámenes de Gabinete</b>		
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

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

	Unidades	Costo
<b>Eventos Adversos</b>		
<b>Visitas</b>		
Consulta General de Urgencias	Por consulta	\$ 28.96
<b>Estancia Hospitalaria</b>		
Internamiento en Unidad	Por día	\$ 26.91
<b>Exámenes de Gabinete</b>		
Biopsia de diagnóstico	Por procedimiento	\$ 399.16
Hemograma	Por procedimiento	\$ 4.01
Resonancia Magnética	Por procedimiento	\$ 205.04
<b>Tratamientos</b>		
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
<b>Manejo de Brotes</b>		
<b>Visitas</b>		
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
<b>Estancia Hospitalaria</b>		
Servicio de Emergencias	Por día	\$ 345.17
Internamiento en Unidad	Por día	\$ 26.91
Unidad de Cuidados Intensivos	Por día	\$ 1,488.52
<b>Exámenes de Gabinete</b>		
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
<b>Medicamentos</b>		
Inmunoglobulina 6g (Biológicos)	Por día	\$ 41.65
Metilprednisolona 500mg IV (Corticoesteroide)	Por día	\$ 0.03
Plasmaféresis (Recambio de Plasma)	Por día	\$ 549.91

**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
<b>Alemtuzumab</b>	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	
<b>Natalizumab</b>	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
<b>Fingolimod</b>	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
	<b>Interferón Beta 1b</b>	Hemograma	Primer Año
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	

Consulta a Genzyme Republica Dominicana  
 Guia Nacional  
 Panel Delphi

**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
<b>Reacción Asociada a la Infusión</b>	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
<b>Infección por Herpes</b>	Aciclovir 400mg 1d x 1 mes (antiviral)	Por episodio	1.22
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
<b>Infección del Tracto Urinario</b>	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	1.20
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	57.92
<b>Relacionado con la Tiroiditis Autoinmune</b>			
	Hipotiroidismo		
	Hipertiroidismo		
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
<b>Reacción Alérgica</b>			
	Prednisolona 5mg 3d x 1sem	Por episodio	0.23
	Loratadina 10mg 1d x 1 mes	Por episodio	0.40
<b>Artralgia</b>			
	Metilprednisolona 1g x 3d IV	Por episodio	29.88
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
<b>Bronquitis</b>			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
	Amoxicilina 500mg 3 d x 5 d	Por episodio	0.90
<b>Diarrea</b>			
	Loperamida 3d x 1 sem	Por episodio	0.66
<b>Reacción asociada al sitio inyección</b>			
	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
<b>NABs</b>			
	Levotiroxina	Por episodio	0.73
	Hemograma	Por episodio	4.01
<b>Leucoencefalopatía multifocal progresivo</b>			
	Hemograma	Por episodio	4.01
	Resonancia Magnética	Por episodio	205.04
	Biopsia Lumbar	Por episodio	399.16
<b>Infección Severa</b>			
	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
<b>Infección del Tracto Urinario</b>			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	57.92
	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	202.73

ProspectoRx. <<https://www.prospectorx.com>>

Medicaid. US Physician Fee Schedule 2012. <<http://www.azahcccs.gov/commercial/ProviderBilling/rates/Physicianrates/2012February/2012PhysicianRates.aspx>>

Historico de Compras

Excluyeron los costos de hospitalización al no indicar el tiempo promedio de estancia hospitalaria y las incapacidades por ser un costo indirecto

**Tabla VII. Costos unitarios de los recursos utilizados en el manejo de los brotes de EMRR Activa. (Dólares americanos del 2 agosto 2016)**

		<b>Costo</b>		
<b>Leve</b>	Visitas al Médico	Neurología	114.14	
		Fisiatra (Interconsulta)	44.94	
		Oftalmología (Interconsulta)	44.94	
		Técnico en Terapia Física	7.92	
	Estancia Hospitalaria	Servicio de Emergencias x 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 Toráx Convencional	18.34	
	Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día) x 3 días	29.88	
	<b>Moderado</b>	Visitas al Médico	Fisiatra (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	
Urología(Interconsulta)			44.94	
Estancia Hospitalaria		Servicio de Emergencias (días) x 8hrs	980.30	
		Internamiento en Unidad	80.73	
Exámenes de Gabinete		Hemograma Completo	4.01	
		Exámen General de Orina	7.27	
		Urocultivo	35.62	
		Radiografía de Toráx	18.34	
		Campimetría	19.04	
		MRI	205.04	
Medicamentos para tratar los síntomas		Metilprednisolona IV 1g (día) x 5 días	49.80	
		Gammaglobulina x 5 días	4,165.20	
<b>Severo</b>	Visitas al Médico	Fisiatría (Interconsulta)	134.81	
		Neurología (Consulta)	228.28	
		Oftalmología (Interconsulta)	44.94	
		Técnico de Campos Visuales	7.92	
		Técnico de Urología	7.92	
		Técnico en Terapia Física	63.39	
		Urología (Interconsulta)	44.94	
	Estancia Hospitalaria	Servicio de Emergencias (días) x 8hrs	653.53	
		Internamiento en Unidad	134.56	
		UCI (días)	11,908.16	
	Exámenes de Gabinete		0.00	
		Hemograma Completo	8.02	
		Exámen General de Orina	7.27	
		Urocultivo	35.62	
		Radiografía de Toráx	18.34	
		Campimetría	19.04	
		MRI	205.04	
Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día)	49.80		
	Gammaglobulina x 5 días	4,165.20		
	Plasmaféresis	2,749.56		

**Panel Delphi  
Modelo Tarifario**

**Resultados:**

En el caso base, se consideró, con base en información de la C.C.S.S., la utilización proyectada de Fingolimod y Natalizumab en una proporción del 70% y 30%, para los nuevos pacientes, respectivamente, los cuales son incorporados en su totalidad en el primer año. En el escenario con Alemtuzumab se consideró una distribución de 25% de los nuevos pacientes con este producto, 52,5% para Fingolimod y 22,5% para Natalizumab. En la tabla VIII 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\$20.167.456,00 y de US\$19.644.090,00 en el escenario con alemtuzumab. El escenario que incluye un 25% de pacientes nuevos con alemtuzumab,

disminuye el impacto presupuestario en un 2,59% a los cinco años, que representan un monto promedio de US\$4.183,00 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 alemtuzumab, con un impacto decreciente, siendo el primer año de US\$358.076,00 más que en el caso base hasta US\$330.099,00 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 alemtuzumab a partir del año 3. La figura 4 muestra el costo promedio mensual promedio, según año, por paciente, observándose un costo menor en el escenario con alemtuzumab, a partir del año 3 del horizonte temporal. Finalmente Los costos farmacológicos suponen la mayor parte del costo global (82%), seguidos por los costos de manejo de recaídas, según se observa en la figura 5.

Tabla VIII. Resultados del Impacto Presupuestario

<b>Costo total por año por cada escenario</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$3,946,430	\$3,991,029	\$4,034,586	\$4,077,046	\$4,118,365	\$20,167,456
Con alemtuzumab	\$4,304,506	\$4,056,464	\$3,730,892	\$3,763,962	\$3,788,266	\$19,644,092
<b>Diferencia</b>	<b>\$358,076</b>	<b>\$65,435</b>	<b>-\$303,694</b>	<b>-\$313,084</b>	<b>-\$330,099</b>	<b>-\$523,365</b>

**Desglose de costos por año según escenario**

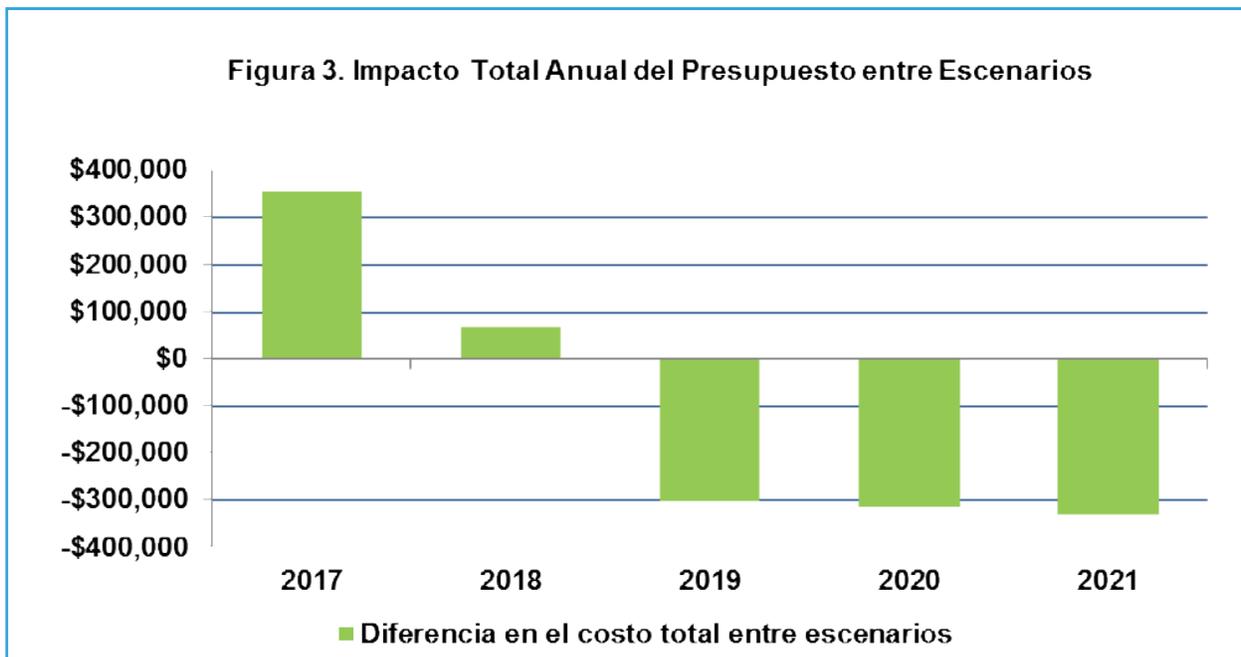
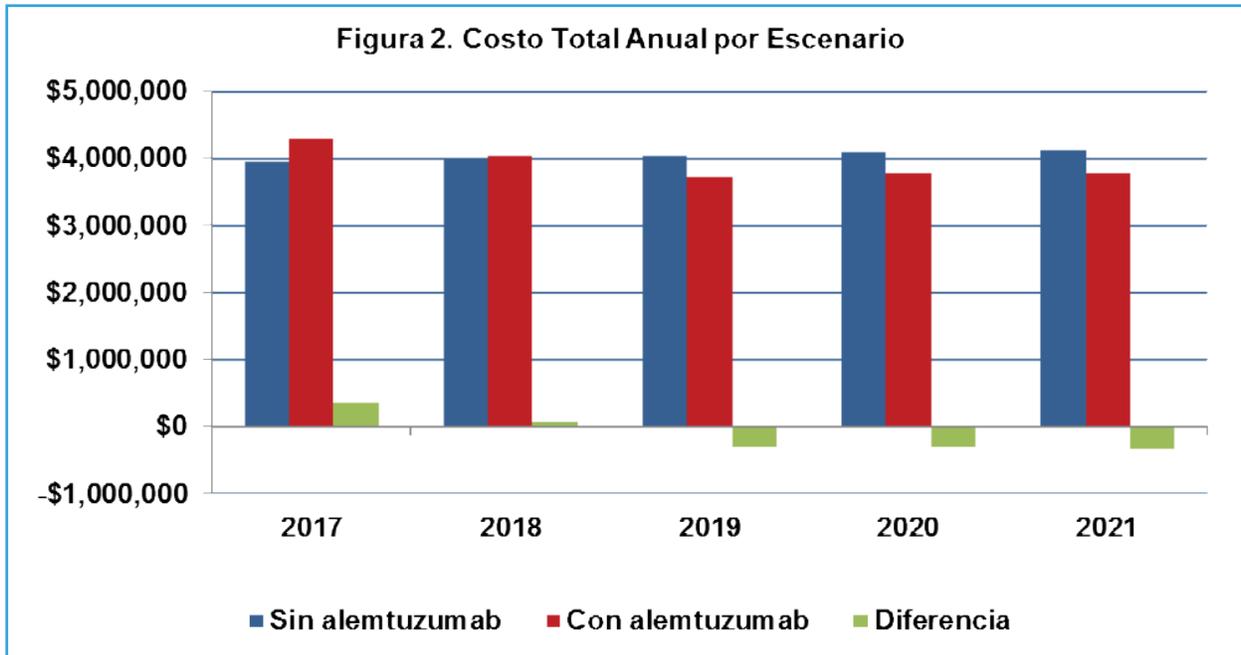
<b>Costo Farmacológico</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$3,252,893	\$3,289,654	\$3,325,556	\$3,360,555	\$3,394,612	\$16,623,269
Con alemtuzumab	\$3,610,669	\$3,375,355	\$3,073,618	\$3,100,906	\$3,122,154	\$16,282,702
<b>Diferencia</b>	<b>\$357,777</b>	<b>\$85,701</b>	<b>-\$251,938</b>	<b>-\$259,649</b>	<b>-\$272,458</b>	<b>-\$340,567</b>
<b>Costo de Administración</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$78,560	\$79,448	\$80,315	\$81,160	\$81,983	\$401,467
Con alemtuzumab	\$88,999	\$83,009	\$75,337	\$76,002	\$76,514	\$399,860
<b>Diferencia</b>	<b>\$10,438</b>	<b>\$3,561</b>	<b>-\$4,978</b>	<b>-\$5,159</b>	<b>-\$5,469</b>	<b>-\$1,607</b>
<b>Costo de Manejo y Monitorización</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$113,031	\$114,309	\$115,556	\$116,772	\$117,956	\$577,624
Con alemtuzumab	\$127,364	\$115,823	\$108,451	\$109,207	\$109,014	\$569,859
<b>Diferencia</b>	<b>\$14,332</b>	<b>\$1,515</b>	<b>-\$7,105</b>	<b>-\$7,565</b>	<b>-\$8,941</b>	<b>-\$7,765</b>
<b>Costo de Eventos Adversos</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$908	\$918	\$928	\$938	\$948	\$4,640
Con alemtuzumab	\$1,119	\$1,123	\$925	\$926	\$903	\$4,996
<b>Diferencia</b>	<b>\$211</b>	<b>\$204</b>	<b>-\$3</b>	<b>-\$13</b>	<b>-\$44</b>	<b>\$356</b>
<b>Costo de Recaída</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$501,038	\$506,700	\$512,230	\$517,621	\$522,867	\$2,560,456
Con alemtuzumab	\$476,356	\$481,154	\$472,561	\$476,923	\$479,680	\$2,386,674
<b>Diferencia</b>	<b>\$24,682</b>	<b>\$25,546</b>	<b>\$39,669</b>	<b>\$40,698</b>	<b>\$43,186</b>	<b>\$173,782</b>

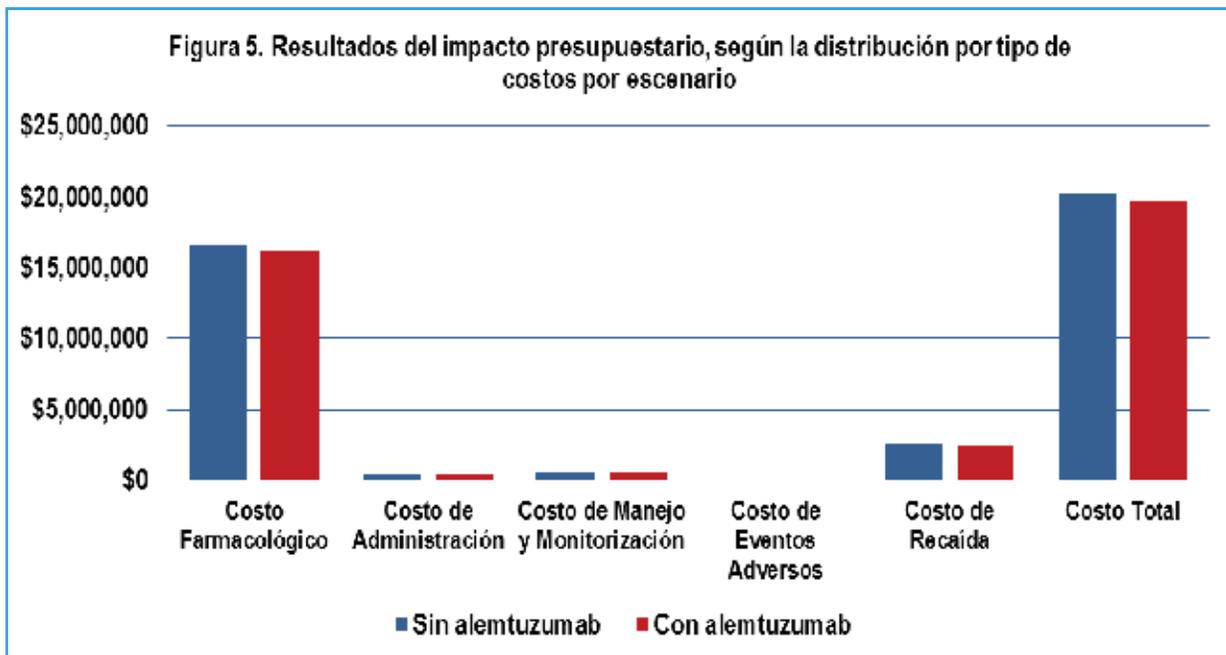
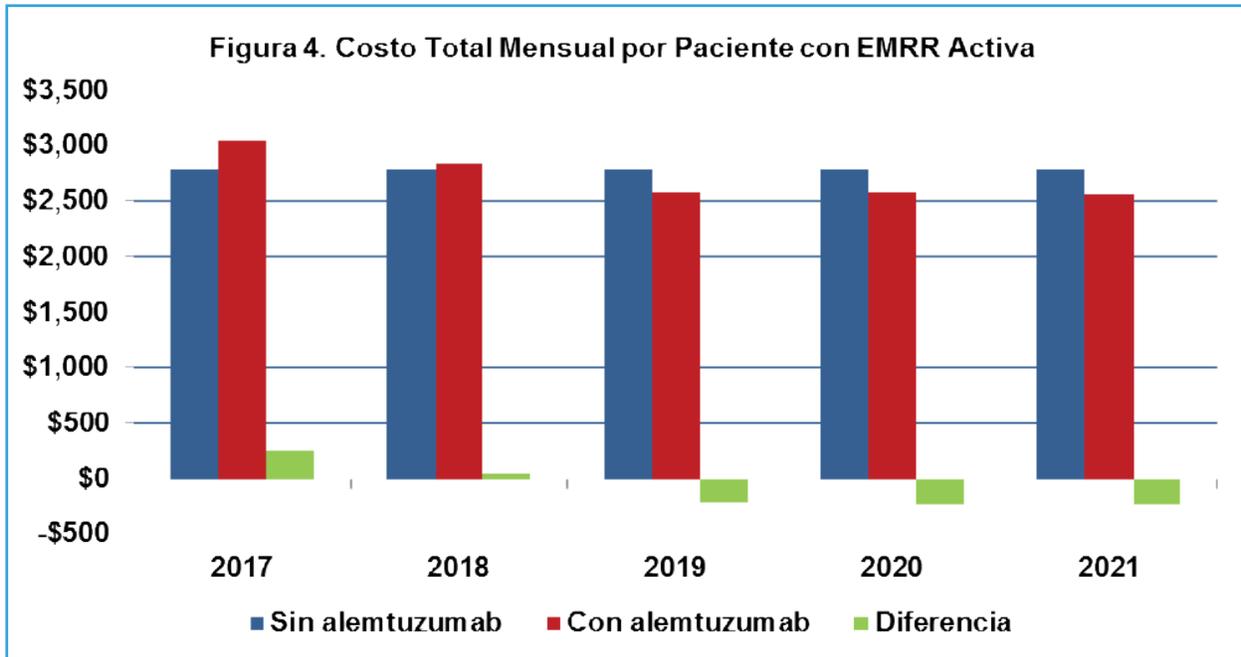
**Desglose anualizado de costos médicos y farmacológicos, por paciente según escenario**

<b>Costos médicos</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$693,537	\$701,375	\$709,030	\$716,492	\$723,753	\$3,544,187
Con alemtuzumab	\$693,837	\$681,109	\$657,274	\$663,057	\$666,112	\$3,361,389
<b>Diferencia</b>	<b>\$300</b>	<b>-\$20,266</b>	<b>-\$51,756</b>	<b>-\$53,435</b>	<b>-\$57,641</b>	<b>-\$182,798</b>
<b>Costo farmacológico</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$3,252,893	\$3,289,654	\$3,325,556	\$3,360,555	\$3,394,612	\$16,623,269
Con alemtuzumab	\$3,610,669	\$3,375,355	\$3,073,618	\$3,100,906	\$3,122,154	\$16,282,702
<b>Diferencia</b>	<b>\$357,777</b>	<b>\$85,701</b>	<b>-\$251,938</b>	<b>-\$259,649</b>	<b>-\$272,458</b>	<b>-\$340,567</b>

<b>Costo total por paciente por mes</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$2,787	\$2,787	\$2,787	\$2,787	\$2,787	\$13,935
Con alemtuzumab	\$3,040	\$2,833	\$2,577	\$2,573	\$2,564	\$13,587
<b>Diferencia</b>	<b>\$253</b>	<b>\$46</b>	<b>-\$210</b>	<b>-\$214</b>	<b>-\$223</b>	<b>-\$349</b>

<b>Costo total por paciente por año</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total</b>
Sin alemtuzumab	\$33,444	\$33,444	\$33,444	\$33,444	\$33,444	\$167,222
Con alemtuzumab	\$36,479	\$33,993	\$30,927	\$30,876	\$30,764	\$163,038
<b>Diferencia</b>	<b>\$3,035</b>	<b>\$548</b>	<b>-\$2,517</b>	<b>-\$2,568</b>	<b>-\$2,681</b>	<b>-\$4,183</b>

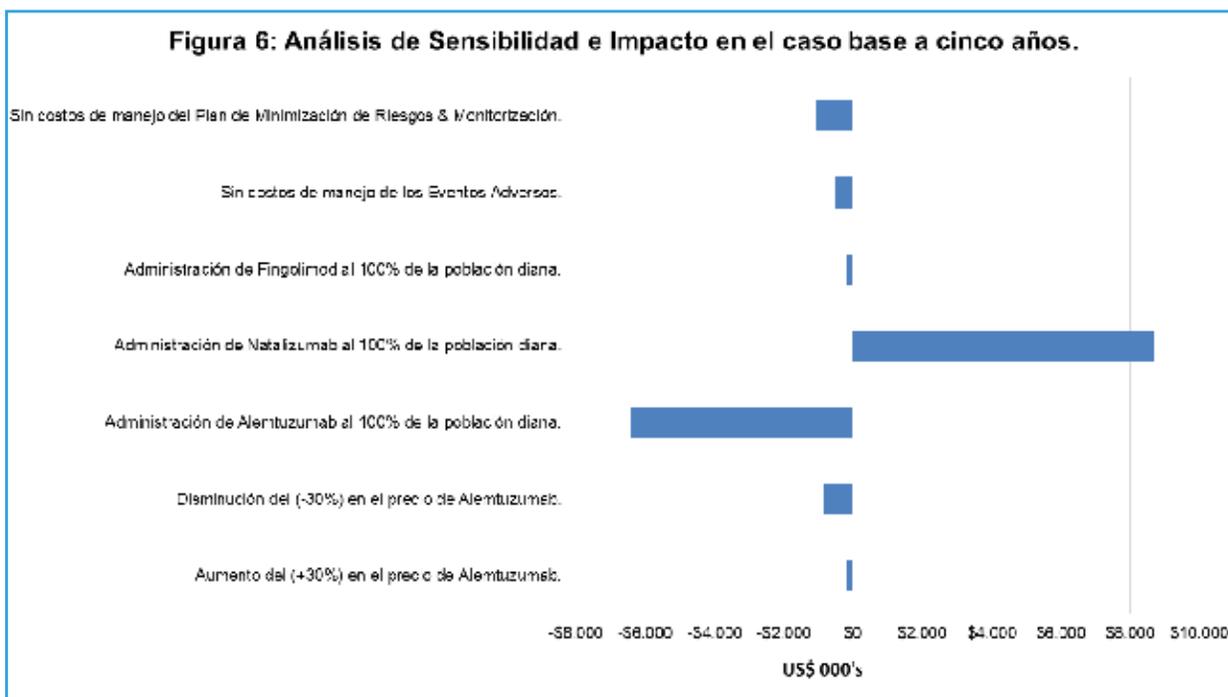




### Análisis de Sensibilidad:

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\$8.710.300,00 el caso base, en el supuesto de que todos los pacientes utilicen natalizumab desde el año 1, y disminuiría US\$6.416.900 en el supuesto de que todos los pacientes utilicen alemtuzumab desde el año 1. Si se excluyen solamente los costos de los eventos adversos,

el impacto presupuestario disminuye US\$528.400, y si se excluyen únicamente los costos de manejo y monitorización, el impacto presupuestario disminuye en US\$1.093.200,00. Otro de los parámetros modificados para efectos de análisis de sensibilidad, fue el costo farmacológico de alemtuzumab, 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\$207.800 menos que el caso base, y si el precio es 30% menor, el impacto es de US\$838.900.



### 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<sup>(24)</sup>. Se dispone, sin embargo, de información limitada en Costa Rica, para la realización de evaluaciones económicas en esta materia.

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. Se establecen dos tipos de escenario, el de referencia o caso base, en el que se incluyen un tratamiento de primera línea, Betaferon beta 1-b SC y dos medicamentos de segunda línea, Fingolimod y Natalizumab, en forma conjunta. La inclusión de Alemtuzumab supondría un ahorro del 2,59% en comparación con el presupuesto del caso base, a lo largo de cinco años.

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.

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 falta de información nacional, y la imprecisión de la existente, 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. 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. Tampoco se incluyen las terapias concomitantes, por lo que el costo de la enfermedad es parcial, y podría ser completado en estudios posteriores. Por otra parte, aunque la recolección de los costos unitarios fue precisa, considerando que proviene de datos reales de la C.C.S.S., algunos pocos costos unitarios no pudieron ser determinados. El acceso a la información fue complejo, por reticencia a la metodología de la evaluación económica, lo que hizo que la consulta a expertos realizada a través del sistema RAND/UCLA no fuese suficientemente representativa, ya que solamente se recibieron respuestas de cinco neurólogos a nivel nacional, de los 12 a quienes se les envió el cuestionario. 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 primera vez que se realiza un Análisis de Impacto Presupuestario de Tecnologías Sanitarias en Costa Rica.

## CONCLUSIÓN:

Bajo los supuestos presentados en este trabajo se puede concluir que, desde la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, la introducción de alemtuzumab 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.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tipo de cambio de venta para las operaciones con el sector público no bancario, autorizado por el Banco Central de Costa Rica al 2 de agosto del 2016 (550,94 colones por dólar). <http://indicadoreseconomicos.bccr.fi.cr/indicadoreseconomicos/Cuadros/frmVerCatCuadro.aspx?idioma=1&CodCuadro=%20743> [02.08.16]
2. Caja Costarricense de Seguro Social. Dirección Financiero Contable. Área Contabilidad de Costos. Sub-área Contabilidad de Costos Hospitalarios. Modelo Tarifario Seguro de Salud vigente a partir del 1 de enero del 2016.
3. Grupo Costarricense de Consenso Nacional para el Manejo de la Esclerosis Múltiple. (Diciembre 2015). Guías Nacionales para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Neuroeje, 28, 68-120.
4. Ugalde-Bravo R, Pastor-Quirós L. Cuestionario para identificar los recursos utilizados en el manejo de los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Activa previamente tratados con Interferón Beta 1b por medio de la metodología RAND/UCLA. Julio 2016. (Publicación pendiente).
5. (("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "2006/04/30"[PDat] : "2016/04/26"[PDat])

- AND (((“budgets”[MeSH Terms] OR “budgets”[All Fields] OR “budget”[All Fields]) AND impact[All Fields] AND (“analysis”[Subheading] OR “analysis”[All Fields])) AND “2006/04/30”[PDat] : “2016/04/26”[PDat]) AND (“2006/04/30”[PDat] : “2016/04/26”[PDat])
6. 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*. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47. PubMed PMID: 17888098.
  7. FAGUY K. Multiple Sclerosis: An Update. *Radiol Technol*. 2016 May;87(5):529-50. PMID: 27146176.
  8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
  9. AMATO MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease modifying agents. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:2115-2126.
  10. BENITO-LEÓN J, BERMEJO-PAREJA F. ¿Está cambiando la epidemiología de la esclerosis múltiple?. *Rev Neurol* 2010; 51:385-386.
  11. C.C.S.S.. Información proporcionada por la C.C.S.S. el 14 de julio del 2016.
  12. Sáenz MR, Acosta M, Muiser J, Bermúdez JL. Sistema de salud de Costa Rica. *Salud Pública Mex* 2011;53 supl 2:S156-S167.
  13. República de Costa Rica. Constitución Política de Costa Rica. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 1949. Art. 177.
  14. República de Costa Rica. Reglamento del Seguro de Salud. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 2006.
  15. República de Costa Rica. Ley General de Salud. Ley 5395. Art. 3. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 1973.
  16. Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.). Lista Oficial de Medicamentos y Normativa 2014. Disponible en <http://www.C.C.S.S..sa.cr/lom> [01.04.16]
  17. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.
  18. Instituto Nacional de Estadística y Censo (Inec). <http://www.inec.go.cr/Web/Home/GeneradorPagina.aspx> [02.08.16]
  19. PRISMS Study Group. (1998) 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*. 352(9139): 1498-1504.
  20. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahike F. et al. (2001) Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 57(11): 1969-1975.
  21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ et al. CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1. Epub 2012 Nov 1. PubMed PMID: 23122650.
  22. Biogen Idec. (2006) Natalizumab (Tysabri) for the treatment of adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis: Single technology appraisal (STA) submission to the national institute for health and clinical excellence.

23. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. et al. (2008) 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*. 26(7): 617-627.
24. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D. et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 354(9): 899-910.
25. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P. et al. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 362(5): 387-401.
26. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. (2011) Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Adults: NICE Single Technology Appraisal.
27. 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*. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47. PubMed PMID: 17888098.
28. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 33(11): 1444-1452.
29. Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M y Servei Català de la Salut (CatSalut). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut: Barcelona, 2014. Pag. 44.
30. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438.
31. Sánchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado MA. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España. *Rev Neurol* 2011; 53: 129-38.
32. Caja Costarricense de Seguro Social, Gerencia de Logística, Área de Aprovisionamiento de Bienes y Servicios. Sistema de Información y Gestión de Suministros (SIGES).
33. Medicaid.US Physician Fee Schedule 2012. <http://www.azahcccs.gov/commercial/ProviderBilling/rates/Physicianrates/2012February/2012PhysicianRates.aspx> [02.08.16]
34. ProspectoRx. <https://prospectorx.com> [02.08.16]