





Análisis de impacto presupuestario del uso de ocrelizumab en personas con esclerosis múltiple

Analysis of the budgetary impact of ocrelizumab in people with multiple sclerosis

Mario Medina-Céspedes^{1*}, Luis G. Jiménez-Herrera², Eugenia Cordero-García³
y Miguel Barboza-Elizondo^{4,5}

¹Facultad De Medicina, Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica; ²Facultad de Farmacia, Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica, Universidad de Costa Rica; ³Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Universidad de Costa Rica; ⁴Departamento de Neurociencias, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia (CCSS); ⁵Neurología/Neurología Vascul, Hospital Internacional La Católica. San José, Costa Rica

Resumen

Antecedentes: La prevalencia de la esclerosis múltiple en Costa Rica en el 2017 fue de 8.9 casos por 100,000 habitantes, con un tratamiento de alto costo para el sistema hospitalario. Este trabajo estima el impacto presupuestario del uso de ocrelizumab para el tratamiento de personas con esclerosis múltiple previamente tratados. **Objetivo:** Determinar el impacto presupuestario del uso de ocrelizumab para el tratamiento de las personas con esclerosis múltiple remitente recurrente activa. **Método:** Se utiliza un modelo de análisis de impacto presupuestario, con un horizonte temporal de cinco años, comparando dos escenarios de tratamiento de segunda línea. La robustez del modelo se comprueba con análisis de sensibilidad determinísticos univariantes, que evalúan el impacto de los parámetros con más incertidumbre en el análisis. **Resultados:** Los resultados indican que para la población con esclerosis múltiple evaluada, los costos para el caso base ascendieron a US\$60,356,284.21 y en el escenario con ocrelizumab fueron de US\$57,445,976.96, lo cual representa una disminución en el impacto presupuestario del 4.82% a cinco años. Es importante acotar que el 87% del costo total está concentrado en el rubro de costos farmacológicos. Con los análisis realizados, se observa que el uso de interferones beta no resulta la mejor opción a largo plazo para el manejo de la esclerosis múltiple remitente recurrente dentro del sistema de salud costarricense. El uso de anticuerpos monoclonales es una opción viable y efectiva. **Conclusión:** La introducción del ocrelizumab representa un ahorro presupuestario notable a lo largo de cinco años, mayores beneficios en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo.

Palabras clave: Esclerosis múltiple. Impacto económico en salud. Ocrelizumab. Costos del sistema de salud. Terapia.

Abstract

Background: The prevalence of multiple sclerosis in Costa Rica in 2017 was 8.9 cases per 100,000 inhabitants, with a high-cost treatment for the hospital system. This work estimates the budgetary impact of the introduction of ocrelizumab in the second line for the treatment of previously treated people with active relapsing multiple sclerosis. **Objective:** To determine the budgetary impact of using ocrelizumab for the treatment of people with active relap-

*Correspondencia:

Mario Medina-Céspedes
E-mail: meces89@gmail.com

Fecha de recepción: 07-10-2024
Fecha de aceptación: 08-10-2024
DOI: 10.24875/ANC.M24000014

Disponible en línea: 16-12-2024
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):129-138
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

sing-remitting multiple sclerosis. **Method:** A budget impact analysis model was used, with a five-year time horizon, comparing two second-line treatment scenarios. To check the robustness of the model results, a series of univariate deterministic sensitivity analyses were performed, which evaluated the impact of the parameters with the most uncertainty in the analysis. **Results:** The results indicate that for the population with active relapsing-remitting multiple sclerosis evaluated, the costs for the base case amounted to US\$60,356,284.21, and in the scenario with ocrelizumab they were US\$57,445,976.96, which represents a decrease in the budgetary impact of 4.82% over five years. The 87% of the total cost is in the item of pharmacological costs. With the analyses carried out, it is a fact that the use of β -interferons is not economical in the long term for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis within the Costa Rican Health System. The use of monoclonal antibodies is a viable and effective option. **Conclusion:** The introduction of ocrelizumab represents notable budget savings over five years, benefits in reducing relapses, and a very manageable short-term dosing regimen.

Keywords: Health impact assessment. Multiple sclerosis. Ocrelizumab. Health care cost. Therapy.

Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal; su evolución puede consistir en recaídas-remisiones o ser progresiva¹⁻⁴. Se considera como la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del SNC, afecta a más de 2 millones de personas a nivel mundial y actualmente es incurable^{1,3}.

La edad de inicio de la enfermedad por lo general se encuentra entre los 20 y 40 años. Los factores de riesgo bien establecidos incluyen deficiencia de vitamina D, exposición al virus de Epstein-Barr y tabaquismo¹. Al cabo de los años, en el 50% de las personas la enfermedad evoluciona de brotes a una fase progresiva que produce discapacidad, con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de las personas³⁻⁷.

De acuerdo con las guías desarrolladas para el manejo de la enfermedad, así como la evidencia y la literatura reciente, los criterios para definir la EM activa incluyen las recaídas clínicas, la aparición de nuevas lesiones, la progresión confirmada de discapacidad, aumento en los niveles de biomarcadores y la respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME). Estos criterios junto con la evaluación clínica permiten a los profesionales de la salud identificar la actividad de la enfermedad y ajustar el tratamiento, con el objetivo de reducir la frecuencia de recaídas y retardar la progresión de la discapacidad⁸.

Actualmente no existe una cura para la EM, sin embargo el uso de TME ha demostrado ser efectivo en reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas, así como para retrasar la progresión de la enfermedad⁹⁻¹¹. Los TME pueden ser muy efectivos para reducir el número y la gravedad de las recaídas y mejorar significativamente la calidad de vida de las personas^{5,10}. Sin

embargo, estos medicamentos también tienen un alto costo, lo que es un desafío en la atención de la enfermedad y en el sistema de salud^{9,11}.

Dentro de los TME se encuentran el interferón beta (IFN- β)^{12,13} y los anticuerpos monoclonales como natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab, entre otros^{5,10,14-19}. A partir de ensayos clínicos fase III, todos los TME han demostrado una reducción en la frecuencia de recaídas clínicas y en la evolución de nuevas lesiones de EM¹⁴⁻¹⁹. Sin embargo, la eficacia relativa de los distintos medicamentos no se ha evaluado en estudios de comparación directa y las comparaciones entre estudios son inexactas¹.

Situación en Costa Rica

De acuerdo con estadísticas nacionales a diciembre de 2017, la prevalencia de EM fue de 8.9 casos por 100,000 habitantes. La población de CR es 5,022,000 de habitantes. Por lo que la incidencia entre 1990 y 2017 fue de 0.7 a 8.3 respectivamente de acuerdo con el ajuste de crecimiento poblacional²⁰.

En Costa Rica, la mayoría de las personas con EM recibe atención por parte de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS)^{2,21}. Los criterios utilizados para elegir los TME se basan en la *Guía Nacional para el tratamiento de la esclerosis múltiple*, la cual es de uso obligatorio en los servicios de neurología de los hospitales de la institución⁸.

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 CCSS adquiere los insumos y medicamentos necesarios para su gestión².

Para el tratamiento de primera línea de la EM, en la CCSS se encuentran disponibles el IFN- β 1a intramuscular y el IFN- β 1b subcutáneo²². A partir del año 2013,

se autoriza la compra por solicitud individual de paciente de los medicamentos de segunda línea (natalizumab y fingolimod). Para el año 2015, la inversión en tratamientos de primera línea fue aproximadamente de \$3,800,000 y en 2016 (primer semestre) el costo de las terapias de segunda línea (natalizumab y fingolimod) se calculó en \$1,500,000².

Por ende, resulta de gran importancia determinar si un tratamiento de segunda línea podría impactar de manera directa la inversión presupuestaria de la CCSS para esta enfermedad, y generar un ahorro institucional en un lapso de cinco años²⁰.

La utilización de un análisis de impacto presupuestario (AIP) es útil para predecir cómo un cambio en los medicamentos tendrá un impacto en la trayectoria del gasto sanitario en esa condición^{2,23}. Los resultados que derivan al realizar un AIP con el ocrelizumab permiten a la institución comprender mejor el costo total del tratamiento y su posible impacto en el presupuesto. Además, se pueden comparar los costos de este tratamiento con los de otras opciones farmacológicas y elegir la opción más rentable^{23,24}.

Objetivo

Determinar el impacto presupuestario del uso de ocrelizumab en un horizonte de cinco años para el tratamiento de las personas con esclerosis múltiple remitente recurrente activa (EMRR), previamente tratados con otros medicamentos en la CCSS.

Método

Esta investigación presenta un modelo teórico, que tomó como base los datos poblacionales aportados por Vásquez-Céspedes en el 2017²⁰ y los datos de costos del estudio de Pastor y Ugalde de 2017².

La población de estudio son las personas diagnosticadas con EMRR durante el año 2017 y tratadas con IFN durante ese año. La muestra de este estudio son 360 personas: 300 pacientes se encuentran en tratamiento con IFN-β 1b (el 50% de los pacientes cambian a segunda línea en el primer año), 60 pacientes con medicamentos de segunda línea desde el inicio de tratamiento^{2,20}. Como segunda línea de tratamiento se puede elegir entre: fingolimod (0.5 mg VO), natalizumab (300 mg/15 ml IV), alemtuzumab (12 mg/1.2 ml perfusión) o ocrelizumab (300 mg/10 ml IV).

– El primer escenario (sin ocrelizumab) es el siguiente:

- Primer año (2017):
 - Total 360 pacientes

IFN-β 1b 300 pacientes (83.33%)

Fingolimod 30 (8.33%)

Natalizumab 20 (5.56%)

Alemtuzumab 10 (2.78%)

De estos pacientes solo 150 permanecen con IFN-β 1-b en los cinco años siguientes.

- Periodo del 2018 al 2022:

Fingolimod 135 paciente (37.5%)

Natalizumab 50 con natalizumab (13.88%)

Alemtuzumab 25 con alemtuzumab (6.94%)

– El segundo escenario, en el cual se incluye el ocrelizumab, se presenta en la [tabla 1](#).

Las alternativas terapéuticas evaluadas en el análisis incluyeron los medicamentos que se utilizan en la CCSS para el tratamiento de la EMRR activa. Dichos tratamientos se basan en lo establecido en la Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple, que fue elaborada por un grupo de neurólogos asociados, procedentes de múltiples centros hospitalarios nacionales, con amplia experiencia acumulada en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EM. Cuenta con el aval de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas, un cuerpo neurológico de criterio especializado.

La guía ofrece una revisión de la evidencia actual del manejo inmunomodulador de la EM, se inspira en mucha literatura y otras guías internacionales originadas por grupos y autores de altísimo nivel especializados en EM y las adapta a las condiciones y posibilidades de los centros hospitalarios nacionales.

Para todo efecto de tratamiento, se parte del supuesto de que el diagnóstico de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones ha sido revisado de acuerdo con los criterios prevalentes a la fecha, es decir, los criterios de McDonald de 2010⁸.

Modelo de análisis de impacto presupuestario

El desarrollo del AIP se realizó mediante el programa Microsoft Excel Office 365 para Mac. El modelo es estático, las personas se distribuyeron de acuerdo con la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) Krutze¹⁰, la cual es una escala de discapacidad, que mide la progresión de la enfermedad del paciente². Para los medicamentos en estudio, el único efecto incluido en el modelo será la cantidad de brotes experimentados que requirieron o no la hospitalización².

Para el ocrelizumab, se utilizan como referencia los estudios clínicos ORATORIO, OPERA I y OPERA II^{19,25-29}. Las características del modelo son las siguientes: la

Tabla 1. Distribución de personas con esclerosis múltiple remitente recurrente activa en Costa Rica del 2017 al 2022 en el segundo escenario con ocrelizumab

Escenario 2	2017	%	2018	%	2019	%	2020	%	2021	%	2022	%
Interferon β -1b	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
Alemtuzumab	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						
Ocrelizumab curso 2							15	4.17				
Ocrelizumab curso 3									2	0.56		
Ocrelizumab curso 4											2	0.56
Ocrelizumab curso 5											1	0.28
Libre de tratamiento con ocrelizumab							13	3.61	13	3.61	14	3.89
Total	360	100	360	100	360	100	360	100	360	100	360	100

intervención se realizó con ocrelizumab y se comparó con IFN- β 1b de origen ADN recombinante, fingolimod, natalizumab y *alemtuzumab*. La muestra de personas con diagnóstico confirmado de EMRR activa que se obtuvo de las estadísticas nacionales aportadas por Vásquez-Céspedes que corresponde a 445 personas con EM, de las cuales 361 tienen EMRR y el escenario propuesto es de 360 personas. Se realizó el ajuste con un análisis de sensibilidad en el que se utilizó el estado de salud EDSS 0-9 en EMRR. El cambio de tratamiento es a final del primer año y el efecto se mide en la disminución de las tasas de recaídas. Las personas no se transfieren a otros subtipos de EM durante los cinco años del estudio. La tasa de recaídas se mide de acuerdo con el promedio de eficacias de los tratamientos².

El análisis se realizó utilizando un horizonte temporal de cinco años (2017 a 2022), según la perspectiva de la CCSS. El lapso de cinco años se determina basándose en los siguientes aspectos:

- La mayoría de los ensayos clínicos tienen una duración de 2-3 años, por lo que cinco años permite evaluar los resultados de estos ensayos y proyectarlos en el tiempo.
- Este periodo permite planificar y presupuestar los recursos necesarios para proporcionar el tratamiento a las personas a largo plazo^{7,9}.
- Cinco años es un periodo 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 salud²³.

Con respecto a los recursos, se toman en cuenta los costos directos de atención (de 2018 a 2022) en el ámbito de la CCSS. No se aplicó tasa de descuento, dado que los cálculos se realizaron para cada año y considerando las limitaciones de este trabajo, de poder obtener el indicador más apropiado en el área sanitaria². Entre las limitaciones están:

- Drogas y costo de compra.
- Administración de tratamiento: algunas terapias deben aplicarse en hospital y otras se las aplica el paciente.
- Manejo de la enfermedad: se utilizó la información obtenida de consenso de expertos y medicina basada en evidencia.
- Efectos adversos: se tomaron en cuenta solo los efectos adversos y frecuentes de los medicamentos en estudio.
- Brotes y tasas anuales de recaídas: de acuerdo con la evidencia disponible. Los brotes que se consideraron en el modelo corresponden únicamente a brotes leves, los cuales según diferentes estudios constituyen el tipo más frecuente de recaída que experimentan las personas con EMRR tratados con medicamentos modificadores de la enfermedad.
- No se tomaron en cuenta tratamientos utilizados simultáneamente por la persona ni el costo de las hospitalizaciones provocadas por el uso del medicamento, por ser un costo indirecto.
- El costo farmacológico de todas las terapias, con excepción de alemtuzumab y ocrelizumab, se calculó con base en el precio de compra por parte de la

CCSS. Los costos se establecen en dólares al tipo de cambio actual. Se toma en cuenta el ajuste de precio a lo largo de los años producto de la inflación.

Análisis de sensibilidad

Para determinar la viabilidad del modelo y sus resultados, se realizaron una serie de análisis de sensibilidad determinísticos univariantes que determinaron el efecto de los factores con mayor incertidumbre:

- Porcentaje de personas tratadas con cada medicamento. Esto buscó determinar el costo e impacto económico en caso de que a cada una de las personas tratadas 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 incluidos en el estudio².
- Precio del ocrelizumab. Se calculó el impacto al presupuesto con un precio un 30% menor y un 30% mayor al precio del ocrelizumab en el mercado. Un análisis de sensibilidad univariante que contemple diferentes escenarios de precios permite la estimación de los costos potenciales de la terapia en diferentes situaciones y esto favorece a los responsables de la toma de decisiones a evaluar la viabilidad financiera del tratamiento².
- No se incluyeron 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. En el caso específico del ocrelizumab para el tratamiento de la EM, 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 significativo².
- No se incluyeron costos de manejo de la enfermedad. Esta investigación está basada en una tesis de maestría. Esta investigación cumple con lo dispuesto por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica.

Resultados

Se establecen dos tipos de escenario: el de referencia, en el que se incluyen un tratamiento de primera línea, IFN- β 1-b SC y tres medicamentos de segunda línea, fingolimod, natalizumab y alemtuzumab; y el escenario alternativo, que incluye además de lo anterior, como medicamento de segunda línea el ocrelizumab.

En las [tablas 2-5](#) se detalla el impacto económico total, y desglosado en costos farmacológicos, de administración y de monitoreo.

El impacto presupuestario para la cohorte de personas 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 el ocrelizumab.

El escenario, que incluye un 4.71% de personas nuevas con el ocrelizumab, disminuye el impacto presupuestario en un 4.82% a los cinco años, que representa un monto promedio de US\$8,084.18 por persona en cinco años. Cuando se analiza el impacto presupuestario por año, se observa una tendencia decreciente anual en el impacto presupuestario en el escenario con el ocrelizumab, siendo el primer año de US\$327,338.86 menos que en el caso base hasta US\$637,123.29 menos que el caso base, para el año 5. La [figura 1](#) muestra el delta entre ambos escenarios, con un claro impacto a favor del escenario con el ocrelizumab a partir del primer año.

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 2](#).

Análisis de sensibilidad

De acuerdo con los análisis realizados, 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 todas las personas 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 todas las personas utilicen alemtuzumab, ocrelizumab e IFN- β 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 del ocrelizumab, con un \pm 30%, y se observa que, dentro de este rango, el impacto sigue siendo inferior al caso base. Con un precio un 30% mayor, el impacto es de US\$2,782,916.05 menos que el caso base, y si el precio es un 30% menor, el impacto es de US\$3,065,977.25.

Tabla 2. Desglose del costo por año de acuerdo con los dos escenarios propuestos

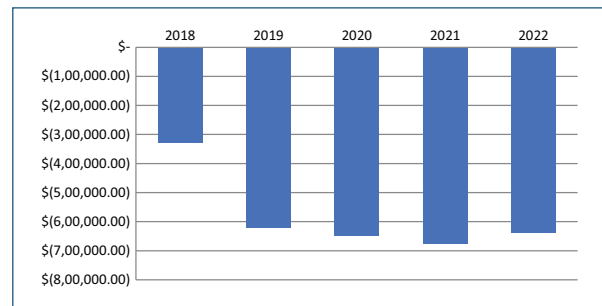
	Año	Sin ocrelizumab (escenario 1)	Con ocrelizumab (escenario 2)	Diferencia (ahorro con escenario 2)
Costo de medicamentos	2018	\$10,616,641.55	\$10,303,981.55	\$312,660.00
	2019	\$10,616,641.55	\$10,075,655.55	\$540,976.00
	2020	\$10,616,641.55	\$10,054,909.55	\$561,732.00
	2021	\$10,616,641.55	\$10,034,153.55	\$582,488.00
	2022	\$10,616,641.55	\$10,013,397.55	\$603,244.00
	Total	\$53,083,207.75	\$50,482,107.75	\$2,601,100.00
Costo administrativo	2018	\$171,771.15	\$146,382.30	\$25,388.85
	2019	\$171,771.15	\$139,711.24	\$32,059.91
	2020	\$171,771.15	\$139,104.78	\$32,666.37
	2021	\$171,771.15	\$138,498.32	\$33,272.83
	2022	\$171,771.15	\$137,891.86	\$33,879.29
	Total	\$858,855.75	\$701,588.50	\$157,267.25
Costo riesgos y monitoreo	2018	\$436,929.35	\$434,644.10	\$2,285.25
	2019	\$354,070.85	\$327,473.83	\$26,597.02
	2020	\$354,070.85	\$326,264.96	\$27,805.89
	2021	\$354,070.85	\$325,056.09	\$29,014.76
	2022	\$354,070.85	\$323,847.22	\$30,223.63
	Total	\$1,853,212.75	\$1,737,286.20	\$115,926.55
Costo efectos adversos	2018	\$471,464.35	\$482,774.70	\$11,310.35
	2019	\$471,464.35	\$460,606.52	\$10,857.83
	2020	\$471,464.35	\$458,592.14	\$12,872.21
	2021	\$471,464.35	\$456,577.76	\$14,886.59
	2022	\$471,464.35	\$454,563.38	\$16,900.97
	Total	\$2,357,321.75	\$2,313,114.50	\$44,207.25
Costo manejo de brotes	2018	\$453,631.05	\$455,315.93	\$(1,684.89)
	2019	\$453,631.05	\$441,361.11	\$12,269.94
	2020	\$453,631.05	\$440,092.48	\$13,538.56
	2021	\$453,631.05	\$438,823.86	\$14,807.18
	2022	\$453,631.05	\$436,286.62	\$17,344.43
	Total	\$2,268,155.24	\$2,211,880.01	\$56,275.23

Tabla 3. Desglose del costo por año por paciente de acuerdo con los dos escenarios propuestos

	Año	Sin ocrelizumab (escenario 1)	Con ocrelizumab (escenario 2)	Diferencia (ahorro con escenario 2)
Costos médicos	2018	\$1,062,331.55	\$1,036,342.33	\$25,989.21
	2019	\$979,473.05	\$908,546.18	\$70,926.87
	2020	\$979,473.05	\$905,462.22	\$74,010.82
	2021	\$979,473.05	\$902,378.27	\$77,094.77
	2022	\$979,473.05	\$898,025.70	\$81,447.35
	Total	\$4,980,223.74	\$4,650,754.71	\$329,469.03
	Año	Sin ocrelizumab (escenario 1)	Con ocrelizumab (escenario 2)	Diferencia (ahorro con escenario 2)
Costo por persona	2018	\$32,441.59	\$31,500.90	\$940.69
	2019	\$32,211.43	\$30,511.70	\$(1,699.73)
	2020	\$32,211.43	\$30,445.48	\$(1,765.95)
	2021	\$32,211.43	\$30,379.26	\$(1,832.17)
	2022	\$32,211.43	\$30,309.51	\$(1,902.92)
	Total	\$161,287.31	\$153,146.84	\$(8,140.47)

Tabla 4. Costo unitario de los medicamentos en estudio

Medicamento	Presentación	Costo
Interferón β-1b	250 mcg/ml, 15 viales	\$103.46
Fingolimod	0.5 mg por cápsula, 28 cápsulas	\$81.94
Natalizumab	20 mg/ml, 15 ml vial	\$3,200.00
Alemtuzumab	10 mg/ml, 1.2ml vial	\$12,605.00
Ocrelizumab	300 mg/ml, 10 ml vial	\$5,189.00

**Figura 1.** Impacto total anual en presupuesto entre el escenario 1 y el escenario 2 (reducción de costo con el escenario 2).

Discusión

El análisis del impacto económico es útil cuando se estudia la introducción de nuevos medicamentos en el tratamiento de la EM y esto podría contribuir a optimizar los presupuestos existentes. Se dispone, sin embargo, de información limitada en Costa Rica, para la realización de evaluaciones económicas en esta materia. Actualmente solo se cuenta con el trabajo de Pastor y Ugalde de 2017², el cual demostró el ahorro presupuestario significativo de su uso.

El presente trabajo, por medio de un modelo económico parcial, aporta datos sobre el impacto presupuestario del tratamiento con el ocrelizumab en EMRR activa. De acuerdo con los escenarios propuestos, la inclusión

del 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 del ocrelizumab respecto de sus comparadores. Las opciones terapéuticas consideradas como comparadores se administran de forma crónica al paciente. El ocrelizumab se administra en el primer año (cada seis meses) y solo una proporción de personas requiere retratamiento en los años subsiguientes. Algunos pacientes de EM tratados con ocrelizumab entran en remisión después del primer año de tratamiento, por lo tanto son menos los

Tabla 5. Costo unitario de la administración de los medicamentos del estudio

Droga	Manejo	Unidades	Precio
Fingolimod	Electrocardiograma	Por procedimiento	\$73.47
	Sala de observación en emergencias 6 horas	Administración	\$288.27
Natalizumab	Sala de observación en emergencias 2 horas		\$176.85
Alemtuzumab	Aciclovir 400 mg por 30 días		\$1.20
	Metilprednisolona 1g IV por 3 días por ciclo		\$29.88
	Sala de observación en emergencias 6 horas		\$288.27
Ocrelizumab	Metilprednisolona 100 mg IV por día por infusión		\$9.96
	Paracetamol 1 g IV		\$1.20
	Pantoprazol 40 mg IV		\$3.80
	Sala de observación en emergencias 6 horas		\$288.27

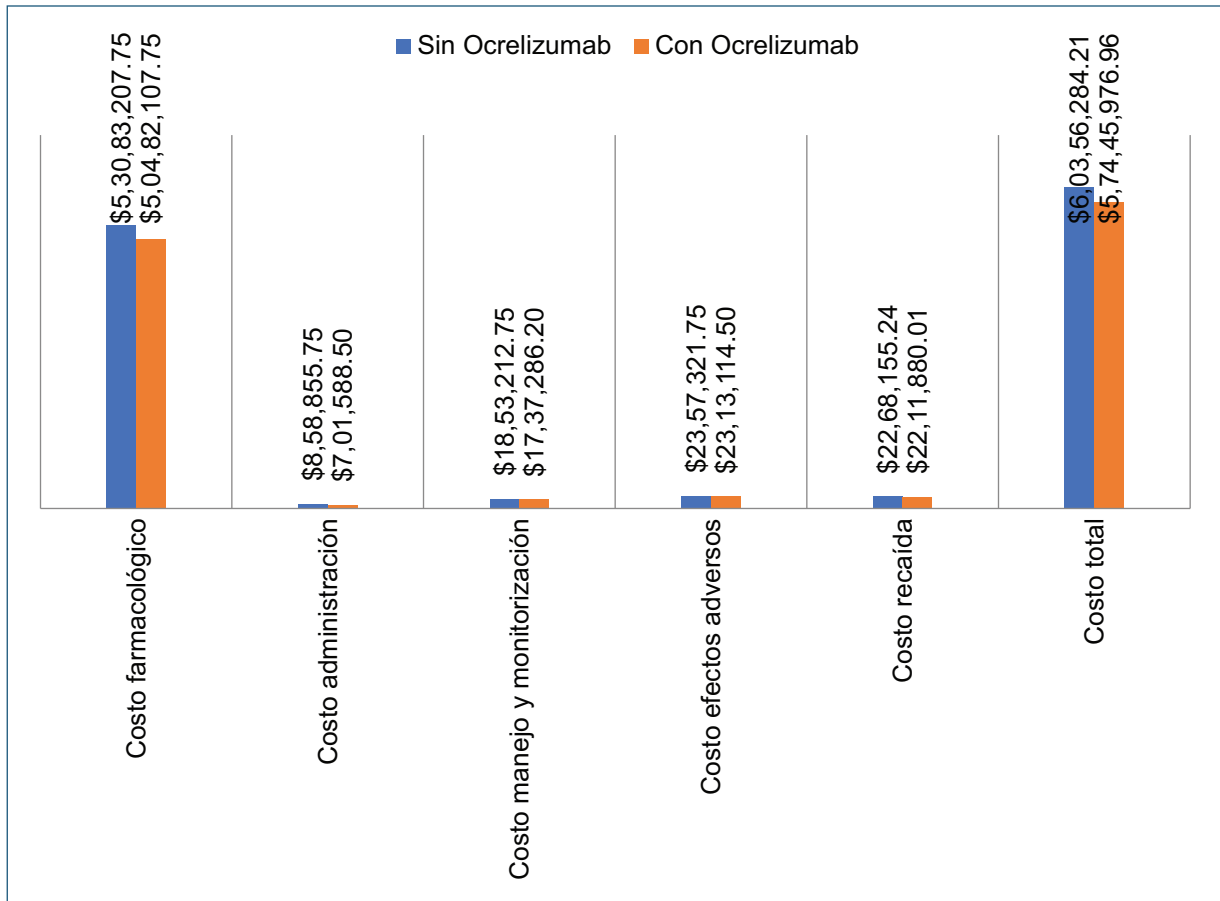


Figura 2. Resultados del impacto presupuestario, segmentado por costos de acuerdo con los dos escenarios.

pacientes que deben tratarse en el horizonte de cinco años del grupo original que inició tratamiento con esta molécula^{23,30-32}. Por lo tanto, si bien el ocrelizumab

implica un incremento en el gasto a nivel farmacológico (costo de compra y administración del medicamento elevados), representa una reducción significativa en los

costos totales incluso desde el primer año de tratamiento, y el gasto se ve 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 concreto².

Si bien no existen AIP de la introducción del ocrelizumab en el ámbito costarricense, a nivel internacional hay estudios similares que avalan los resultados obtenidos. El estudio de Cortesi et al.³³ es un análisis de costo-efectividad y de impacto presupuestario del ocrelizumab en el tratamiento de personas con EMRR. Se realizó con un horizonte de tres años y se trataron un total de 46,423 personas. Los resultados de los modelos de ese estudio muestran que el ocrelizumab es un tratamiento adecuado para personas con formas recurrentes de EM que tienen fracasos con tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea desde la perspectiva del sistema nacional de salud italiano³³. Además, se concluye que la introducción del ocrelizumab tendría un impacto presupuestario negativo a corto plazo en comparación con los tratamientos actuales, pero a largo plazo, podría generar un ahorro en el gasto total en el cuidado de la salud y de la calidad de vida de las personas con EMRR.

El modelo que se utiliza en el estudio en Costa Rica considera tan solo los costos directos para el sistema, y no considera el impacto social de la EMRR y el impacto económico de la progresión de la enfermedad en el largo plazo. De igual manera, la poca y limitada información nacional, obliga a asumir que los resultados de los ensayos clínicos pueden ser extrapolables al ámbito costarricense, en especial lo relativo a las tasas de incidencia de eventos adversos².

Otra limitación de este trabajo es que en el modelo tampoco se 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 las personas, pero no existe ninguna información consolidada que se haya publicado de la distribución en cada estado, según número de personas. Tampoco se incluyen las terapias concomitantes, por lo que el costo de la enfermedad es parcial y podría ser completado en estudios posteriores.

De acuerdo con los datos obtenidos en este estudio, el ocrelizumab corresponde al medicamento más económico a largo plazo, lo que resulta en un

medicamento efectivo para el manejo de la patología, con buen perfil de seguridad y con un impacto global en el presupuesto del manejo de la EM. También el alemtuzumab resulta una opción en el contexto del sistema de salud costarricense. El natalizumab y el fingolimod ocuparon un lugar por detrás de alemtuzumab respectivamente en el AIP, 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 IFN- β corresponden a intervenciones que no resultan económicas a largo plazo para el manejo de la EMRR.

Conclusiones

Bajo los supuestos presentados en este trabajo y desde la perspectiva de la CCSS, la introducción del 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 las personas permiten recomendar, tanto clínica como económicamente, el uso racional y progresivo del producto en este contexto.

Es importante recordar que la elección de la intervención específica para cada persona está a cargo del médico tratante y depende de las características clínicas, lo que puede contraindicar cierta intervención, o hacerlo mejor candidata a otras.

Contribución de los autores

Conceptualización: todos los autores. Curación de datos: todos los autores. Análisis formal: Mario Medina y Miguel Barboza. Investigación: todos los autores. Metodología: todos los autores. Administración del proyecto: Eugenia Cordero. Recursos: Mario Medina y Miguel Barboza. Supervisión: Eugenia Cordero y Luis G. Jiménez. Validación: Luis G. Jiménez y Miguel Barboza. Redacción del borrador original: todos los autores. Redacción de la revisión y edición: todos los autores.

Financiamiento

Universidad de Costa Rica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Cree B, Hauser S. Esclerosis múltiple. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo Dan, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Principios de Medicina Interna. 21.ª ed. Nueva York: McGraw Hill; 2022.
- 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*. 2017;30(2):31-52.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
- Cencioni MT, Mattosio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(7):399-414.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-8.
- Valverde Espinoza J, Vargas Howell R, Parajeles Vindas A, Fernández Morales H, Carazo Céspedes K, Rosales Bravo L, et al. Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. *Rev Neuroeje*. 2015;28(2):69-120.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
- 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*. 2018;32(9):813-26.
- 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 Syst Rev*. 2015;(9):CD011381.
- 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*. 2001;57(11): 1969-75.
- 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; 352(9139):1498-504.
- Repovic P. Management of multiple sclerosis relapses. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(3):655-69.
- La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD009371.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9): 899-910.
- Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kember 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*. 2008;26(7):617-27.
- 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;380(9856):1829-39.
- 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*. 2021;52:103010.
- 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. *Neurol Arg*. 2017;13(2):69-77.
- República de Costa Rica. Ley General de Salud. Ley 5395. Art. 3 [Internet]. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa. 1973. Disponible en: https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=6581
- Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.). Lista Oficial de Medicamentos y Normativa. LOM 2023 [Internet]. Caja Costarricense de Seguro Social. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/#pag/1>
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices—budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.
- 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. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55-61.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
- Juanatey A, Blanco-García L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423-33.
- Mancinelli CR, de Rossi N, Capra R. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: Safety, efficacy, and pharmacology. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:765-76.
- Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G, Freedman MS, Leist TP, Ma X, et al. Ocrelizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis after a suboptimal response to previous disease-modifying therapy: A nonrandomized controlled trial. *Mult Scler*. 2021;28(5):790-800.
- Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in multiple sclerosis: a real- world study from Spain. *Front Neurol*. 2021;11:592304.
- 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*. 2020;20(1):95.
- Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, et al. 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*. 2020;19(12):998-1009.
- Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2018;24(14):1862-70.
- 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*. 2019;20(1).