

# **ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD DE OCRELIZUMAB PARA EL MANEJO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE FENOTIPO RECAÍDA REMISIÓN**

**Mariana Borrás Osorio**  
**Andrea Carolina Prieto Soler**

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario**  
**Escuela de Medicina y Ciencias de la salud**  
**Bogotá DC, Colombia**  
**Octubre 2020**

## **ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD DE OCRELIZUMAB PARA EL MANEJO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE FENOTIPO RECAÍDA REMISIÓN**

**Mariana Borrás Osorio**

**mariana.borras@urosario.edu.co**

**Médico Universidad del Rosario**

**Andrea Carolina Prieto Soler**

**andreac.prieto@urosario.edu.co**

**Médico Universidad de la Sabana**

**Tutores:**

**Dr Carlos Eduardo Pinzon Florez**

**Dra Paola Andrea Ortiz Salas**

**TRABAJO DE GRADO**

**Presentado como requisito para optar al título de**

**ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario**

**Universidad CES Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.**

**Facultad de Medicina y Ciencias de la salud**

**Especialización en Epidemiología**

**Bogotá, 2020**

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables por los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velan por el rigor científico , metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

## Contenido

<b>Resumen y palabras clave</b>	7
<b>Abstract and keywords</b>	8
<b>1. Formulación del problema.</b>	9
1.1 Planteamiento del problema	9
1.2 Justificación	9
1.3 Pregunta de investigación	10
<b>2. Marco teórico</b>	11
2.1 Esclerosis múltiple (EM)	11
2.1.1 Esclerosis Múltiple Recaída Remisión	14
2.2 Tratamiento en Esclerosis Múltiple Recaída Remisión	16
2.4 Sistema de Salud Colombiano	17
2.4.1 Esclerosis Múltiple en Colombia	18
2.5 Aprobación de uso de medicamentos e indicaciones	19
2.6 Ocrelizumab	21
2.7 Interferón Beta	23
2.8 Acetato de Glatiramer	24
2.9 Natalizumab	24
2.10 Alemtuzumab	25
2.11 Dimetilfumarato	25
2.12 Fingolimod	25
2.13 Teriflunomida	26
2.14 Estudios económicos	26
<b>3. Hipótesis</b>	28
3.1 Hipótesis Nula	28
3.2 Hipótesis Alternativa	28
<b>4. Objetivos</b>	29
4.1 Objetivo General	29
4.2 Objetivos Específicos	29
<b>5. Metodología</b>	30

5.1	Enfoque metodológico de la investigación	30
5.2	Estrategias de búsqueda de literatura y extracción de la información	30
5.3	Criterios de inclusión y exclusión	31
5.4	Identificación y cuantificación de costos	32
5.5	Descripción de desenlaces	33
5.6	Supuestos de efectividad de las intervenciones	34
5.7	Horizonte temporal	34
5.8	Perspectiva del análisis	34
5.9	Supuestos del modelo farmacoeconómico	34
5.10	Costos	35
<b>6.</b>	<b>Consideraciones éticas</b>	<b>36</b>
<b>7.</b>	<b>Administración del proyecto.</b>	<b>36</b>
7.1	Cronograma	37
7.2	Presupuesto.	37
<b>8.</b>	<b>Resultados</b>	<b>38</b>
8.1	Probabilidades de desenlaces de seguridad y eficacia según intervención	38
8.2	Reconstrucción de costos	39
8.4	Análisis de Costo-efectividad	41
8.3	Análisis de Sensibilidad	44
<b>9.</b>	<b>Discusión</b>	<b>45</b>
<b>10.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>48</b>
<b>11.</b>	<b>Limitaciones</b>	<b>48</b>
<b>12.</b>	<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>50</b>
<b>13.</b>	<b>Anexos</b>	<b>58</b>

## Índice de tablas

Tabla 1: Esquema de dosificación de Ocrelizumab	22
Tabla 2: Cronograma	37
Tabla 3: Recursos humanos	37
Tabla 4: Recursos financieros	37
Tabla 5: Probabilidades de los desenlaces de Eficacia	38
Tabla 6: Probabilidades de los desenlaces de Seguridad	39
Tabla 7: Reconstrucción de costos directos anuales de las intervenciones	40
Tabla 8: Costos totales incluidos en el modelo	41
Tabla 9: Costos totales de tratamiento con las intervenciones	42
Tabla 10: Costos incrementales de las intervenciones evaluadas	42

## Índice de figuras e imágenes

Figura 1: Historia natural de la enfermedad - EM Recaída Remisión	14
Figura 2: Algoritmo diagnóstico de EM Recaída Remisión Parte 1	15
Figura 3: Algoritmo diagnóstico de EM Recaída Remisión Parte 2	15
Figura 4: Diagrama PRISMA de resultados de la revisión sistemática	32
Figura 5: Frontera de eficiencia	43
Figura 6: Análisis de sensibilidad	44

# ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD DE OCRELIZUMAB PARA EL MANEJO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## Resumen y palabras clave

**Introducción:** La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, de etiología autoinmune. Aunque es considerada una enfermedad rara, es la primera causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, y genera altos costos a los sistemas de salud.

**Objetivos:** Realizar un análisis de costo efectividad del Ocrelizumab como tratamiento para el manejo de la EM Recaída Remisión en el sistema de salud Colombiano.

**Metodología:** Se obtuvieron las probabilidades de los desenlaces de seguridad y eficacia de las diferentes intervenciones para el manejo de la EM Recaída Remisión mediante una búsqueda de la literatura de tipo *Overview*. Los costos fueron obtenidos del Termómetro de Medicamentos del Ministerio de Salud Colombiano y del manual Tarifario del SOAT.

**Resultados:** Las intervenciones mas costo efectivas para el manejo de la EM Recaída Remisión, fueron los medicamentos de síntesis biológica (anticuerpos monoclonales), siendo el mas costo efectivo Alemtuzumab, seguido de Natalizumab y en tercer lugar Ocrelizumab.

**Discusión:** Los resultados difieren de lo encontrado en los análisis de CADTH y NICE, los cuales sugieren una disminución del costo de Ocrelizumab, reconociendo la efectividad del mismo para el manejo de la patología. Esto se podría explicar por diferencias en el precio de ingreso del medicamento. Si bien estas intervenciones mencionadas corresponden a las mas costo efectivas, la elección de manejo específico del paciente debe realizarse de manera individualizada por su médico tratante.

## Palabras clave:

Esclerosis Múltiple; Esclerosis Múltiple Recaída Remisión; Ocrelizumab; costo efectividad; recaídas.

## Abstract and keywords

**Background:** Multiple Sclerosis (MS) is a central nervous system demyelinating disease, of autoimmune etiology. Although it is considered a rare disease, it is the first cause of non-traumatic neurological disability in young adults, and generates high costs for Health Systems.

**Objectives:** Carry out a cost-effectiveness analysis of Ocrelizumab as a treatment for Relapsing-Remitting MS with in Colombian health system.

**Methods:** The probabilities of the safety and efficacy outcomes for the different treatment alternatives available for Relapsing-Remitting MS in Colombia, were obtain by an overview literature review. The costs were obtained from the Medicine Thermometer tool of the Colombian Ministry of Health, and from the SOAT rate manual.

**Results:** The most cost-effective therapies for the treatment of Relapsing-Remitting MS in Colombia, were the biologically synthesized drugs (monoclonal antibodies), being Alemtuzumab the most cost-effective, followed by Natalizumab, and then Ocrelizumab.

**Discussion:** Our results differ from what was found by CADTH and NICE analysis, in which they suggest a decrease in the cost of Ocrelizumab, recognizing its effectiveness in the treatment of the athology. Although these interventions correspond to the most cost-effective, the specific choice in the patient treatment must be done individually by the treating physician.

### Keywords:

Multiple Sclerosis; Relapsing-Remitting Múltiple Sclerosis; Ocrelizumab; Cost-effectiveness; relapses.

## 1. Formulación del problema.

### 1.1 Planteamiento del problema

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, de etiología autoinmune (1–4). Afecta principalmente adultos jóvenes, siendo su pico de incidencia entre los 30 y 40 años, además de ser más prevalente en mujeres (3 mujeres por cada hombre afectado) (1,2,5). En la actualidad, se estiman alrededor de 2.5 millones de afectados a nivel mundial (2,5).

Su prevalencia varía de 1-80 casos por 100.000 habitantes, con un gradiente norte sur, siendo menos prevalente en regiones ecuatoriales (1). La prevalencia estimada en Colombia en el año 2015 fue de 7.52 casos por cada 100.000 habitantes (3).

Si bien por comportamiento epidemiológico la EM se considera una enfermedad rara, constituye la primera causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes (1,2,6), con un aumento de la mortalidad estimado de más de 20 veces el de la población general (7–10). Adicionalmente, se asocia con un aumento importante de la morbilidad de los pacientes, derivada tanto de la patología en sí, como del manejo de la misma, lo cual se encuentra en relación con altos costos asociados al cuidado de la salud de estos pacientes (3,6).

### 1.2 Justificación

Si bien por epidemiología la EM es una enfermedad huérfana en Colombia, esta constituye una enfermedad de alto costo, con reportes del año 2014 donde el recobro por tratamiento de esta enfermedad superó los 43 millones de dólares, en costos derivados exclusivamente de medicamentos (sin tener en cuenta tratamiento de complicaciones, recaídas, infecciones, etc) (3,11).

Además de los costos derivados del tratamiento y la atención integral de los pacientes con EM, es importante tener en cuenta que, dado que es una enfermedad crónica, en la que la discapacidad neurológica producida es irreversible, se producen pérdidas a nivel personal, familiar, social, de años de vida económicamente productiva (1–3,5,11).

Es por esto, que el tratamiento de la EM constituye un tema de interés, dado que se debe evaluar cada intervención objetivamente desde el punto de vista de su efectividad, su seguridad y los costos que de estos derivan, logrando así encontrar tratamientos tengan la relación costo beneficio más adecuada para el sistema de salud colombiano. Es por esto, que en el presente trabajo realizaremos un análisis de costo efectividad del Ocrelizumab, una molécula recientemente aprobada para su uso en EM Recaída Remisión, comparado con Interferón beta 1a- 1b, Acetato de Glatiramero, Dimetil Fumarato, Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Teriflunomida y placebo, terapias estándar de la patología, con el fin de determinar si la relación de costo-beneficio para Ocrelizumab es adecuada.

### 1.3 Pregunta de investigación

La pregunta que orienta el desarrollo de la evaluación económica, fue dividida en sus componentes principales según la estructura PICOTP de preguntas de investigación que incluyen: Población, Comparadores, Desenlaces (Outcomes), Horizonte temporal y Perspectiva del análisis.

**¿Existen diferencias en desenlaces económicos, de seguridad y de eficacia en el tratamiento de Esclerosis Múltiple (EM) fenotipo Recaída Remisión con Ocrelizumab versus comparadores?**

**P:** Pacientes adultos, no embarazadas, con diagnóstico confirmado de EM fenotipo Recaída Remisión.

**I:** Tratamiento con Ocrelizumab.

**C:** Tratamiento con Interferón beta 1a- 1b, Acetato de Glatiramero, Dimetil Fumarato, Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Teriflunomida y placebo

**O:** Los desenlaces a analizar serán:

- Eficacia: Progresión de la discapacidad sostenida a 12 y 24 semanas (3 y 6 meses), Tasa anualizada de recaídas, Proporción de pacientes libres de recaídas
- Seguridad: Presentación de eventos adversos serios y suspensión del tratamiento por evento adverso serio.

**T:** 25 años

**P:** Enfoque según sistema de salud colombiano.

## 2. Marco teórico

Las enfermedades autoinmunes, son condiciones producidas por la pérdida de autotolerancia inmune, lo que conduce a la producción de autoanticuerpos dependiendo de la enfermedad específica. La acción de estos autoanticuerpos contra los antígenos propios conduce al desarrollo de procesos inflamatorios crónicos ya sea locales o sistémicos, y a la destrucción irreversible de los tejidos involucrados, llevando a pérdida de función de los mismos y discapacidad. Teniendo en cuenta su naturaleza crónica y discapacitante, tienen un gran impacto a nivel personal, familiar y social, derivando en altos costos directos e indirectos (12–14).

Contrario a lo que se considera, las enfermedades autoinmunes no son enfermedades raras, estimándose que alrededor del 5% de la población general padece alguna de las patologías que conforman este grupo (14–16).

La prevalencia específica de cada enfermedad autoinmune varía dependiendo de la población estudiada, de factores genéticos específicos (raza: ancestría, polimorfismos genéticos de susceptibilidad o protección) y factores ambientales particulares (infecciones virales como Epstein Barr, consumo de café y/o cigarrillo, exposición a tóxicos, entre otras) (12–15).

### 2.1 Esclerosis múltiple (EM)

La EM es una enfermedad autoinmune desmielinizante, crónica e inflamatoria que afecta el sistema nervioso central (1,2). Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia que varía entre 1 a 80 casos por cada 100.000 habitantes, dependiendo de la población específica (1,4,17). La distribución de la enfermedad varía en relación a la latitud de la población, siendo esta menos frecuente en regiones tropicales (se estima de alrededor de 1 caso por 100.000 habitantes) que en las regiones con mayor latitud (6-14 casos por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos y sur de Europa, 30-80 casos por cada 100.000 habitantes en Canadá y norte de Europa), lo cual ha sido descrito por múltiples autores como un gradiente epidemiológico norte-sur (1,3,4). Este fenómeno también es observado en otras enfermedades autoinmunes como la Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa y la Diabetes Mellitus Tipo 1, lo cual se suele relacionar a exposición solar, niveles de vitamina D, ancestría caucásica, entre otros factores relacionados con el desarrollo de estas condiciones (18–22).

Si bien por prevalencias, se considera que la EM es una enfermedad rara, esta es la enfermedad crónica desmielinizante más común de sistema nervioso central y la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes. Afecta principalmente mujeres, en una relación 3 mujeres por cada hombre. Su pico de incidencia es entre los 30 y 40 años, siendo una enfermedad muy infrecuente en niños y adultos mayores (1,2,23).

Como el resto de enfermedades autoinmunes, la EM es una condición de etiología multifactorial, en la que intervienen polimorfismos genéticos de riesgo con factores ambientales para su desarrollo (1,2).

Dentro de los factores genéticos a tener en consideración se encuentran polimorfismos en genes de HLA (DR2, DR3, B7, A3), los cuáles se han visto relacionados con un aumento del riesgo de desarrollo de EM entre 3 a 5 veces el de la población general (1,2). En esta enfermedad también se observa un fenómeno de agregación familiar, evidenciándose que del 15-20% de los pacientes con EM tienen algún familiar también diagnosticado con esta condición, frecuentemente familiares de primer grado (hermanos) (1,2). Adicionalmente se estima que mientras el riesgo de la población general para este diagnóstico es del 0.1%, el riesgo de los familiares de pacientes es del 2-4% (1,2).

Dentro de los factores ambientales asociados al desarrollo de EM, se han descrito el género femenino, edad (entre 30-40 años), las infecciones especialmente por Epstein Barr Virus, la latitud y el clima (lo que se encuentra en relación a deficiencia de Vitamina D), Tabaco, Obesidad, trauma, cirugía, entre otros (1,2).

Sí bien la EM se consideró durante muchos años una enfermedad mediada exclusivamente por Linfocitos T (LT), en la actualidad se ha encontrado evidencia de la participación fundamental de los Linfocitos B (LB). Se genera activación de LB posterior al reconocimiento de antígenos específicos, lo cual lleva a la expresión de moléculas coestimuladoras y la presentación del antígeno a los LT, esto induce su activación y diferenciación proinflamatoria (24,25).

A pesar de que no se conoce en la actualidad la existencia de un anticuerpo específico de la EM, en estudios histopatológicos de las lesiones sí se han encontrado depósitos de inmunoglobulinas y complemento, además de las bandas oligoclonales que se evidencian en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de alrededor del 90% de los pacientes (24,25).

La patofisiología de la EM se caracteriza por la presencia de inflamación, desmielinización y gliosis reactiva a nivel de sistema nervioso central, que llevan al desarrollo de daño neuroaxonal irreversible. Las recaídas clínicamente evidenciables suelen correlacionarse con la aparición de lesiones desmielinizantes, las cuáles se pueden ver en RMN. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de un infiltrado de células inmunes principalmente macrófagos, LT CD4+, LT CD8+ y células plasmáticas. La presencia de macrófagos en estas lesiones, conduce a pérdida de las vainas de mielina y de los oligodendrocitos. Gradualmente este proceso no lleva sólo a la destrucción de la mielina, sino también de axones y neuronas, deteriorando al paciente y llevando a una discapacidad irreversible. Durante el curso clínico, puede generarse un proceso de remielinización en donde se da una reparación parcial del daño producido; este proceso varía de paciente a paciente en relación a sus características individuales (2,24,25).

La EM puede presentarse clínicamente de diferentes maneras conformando los 3 fenotipos o subtipos conocidos:

- Remitente-recurrente: es el fenotipo más frecuente de EM. Alrededor del 85% de los pacientes debutan con esta forma. Este subtipo se caracteriza por presencia de recaídas (episodios de disfunción neurológica) seguidas por remisión (períodos sin progresión en los que los síntomas pueden desaparecer parcial o totalmente) (23,26,27). Figura 1 y 2.

- Secundaria-progresiva: este fenotipo corresponde a la evolución clínica de una forma remitente-recurrente, la cual se espera que se desarrolle de 10 a 20 años después del debut clínico. En esta forma clínica, se pierden los períodos de remisión y el paciente presenta un deterioro neurológico progresivo y gradual, que puede o no estar acompañado de recaídas clínicamente indistinguibles (23,26,27).
- Primaria-progresiva: este fenotipo se presenta en alrededor del 10-15% de los pacientes con EM. Se caracteriza por la presencia de un deterioro neurológico progresivo desde el inicio de la enfermedad, sin episodios distinguibles de recaídas ni de remisión (23,26,27).

Se considera que el panorama de la EM en Colombia es más complejo que en otras poblaciones, esto en relación con la diversidad geográfica, climática y poblacional (genética) característica del país (3,4,28,29). Por esto, se considera que varía dependiendo de la región específica. Para el año 2012, la prevalencia general de EM en Colombia se había estimado en 3.05 por cada 100.000 habitantes (4,29). Sin embargo, para el año 2015, Jiménez et al (3) lograron mediante el uso del registro individual de prestación de servicios en salud (RIPS) realizar un análisis nacional y por subregiones, con información comprendida entre el año 2009 y 2013. En este análisis se estimó una prevalencia nacional de 7.52 casos por cada 100.000 habitantes, con grandes variaciones inter-región, siendo la prevalencia más alta encontrada en Bogotá de 16,25 y la más baja en San Andrés donde no se encontraron casos (3). En cuanto a las diferencias encontradas, se consideran relacionadas con múltiples factores dentro de los cuales resaltan, el subregistro que existe en el sistema de salud y la migración de los pacientes a regiones con centros de mayor nivel de complejidad (3).

Se ha encontrado un aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes con EM, siendo este de más de 20 veces el de la población general. Además, se estima que la mitad de las causas de muerte en estos pacientes son secundarias a la EM. Los pacientes con fenotipo primario progresivo tienen peor pronóstico y sobrevida (3,7–10,30–32).

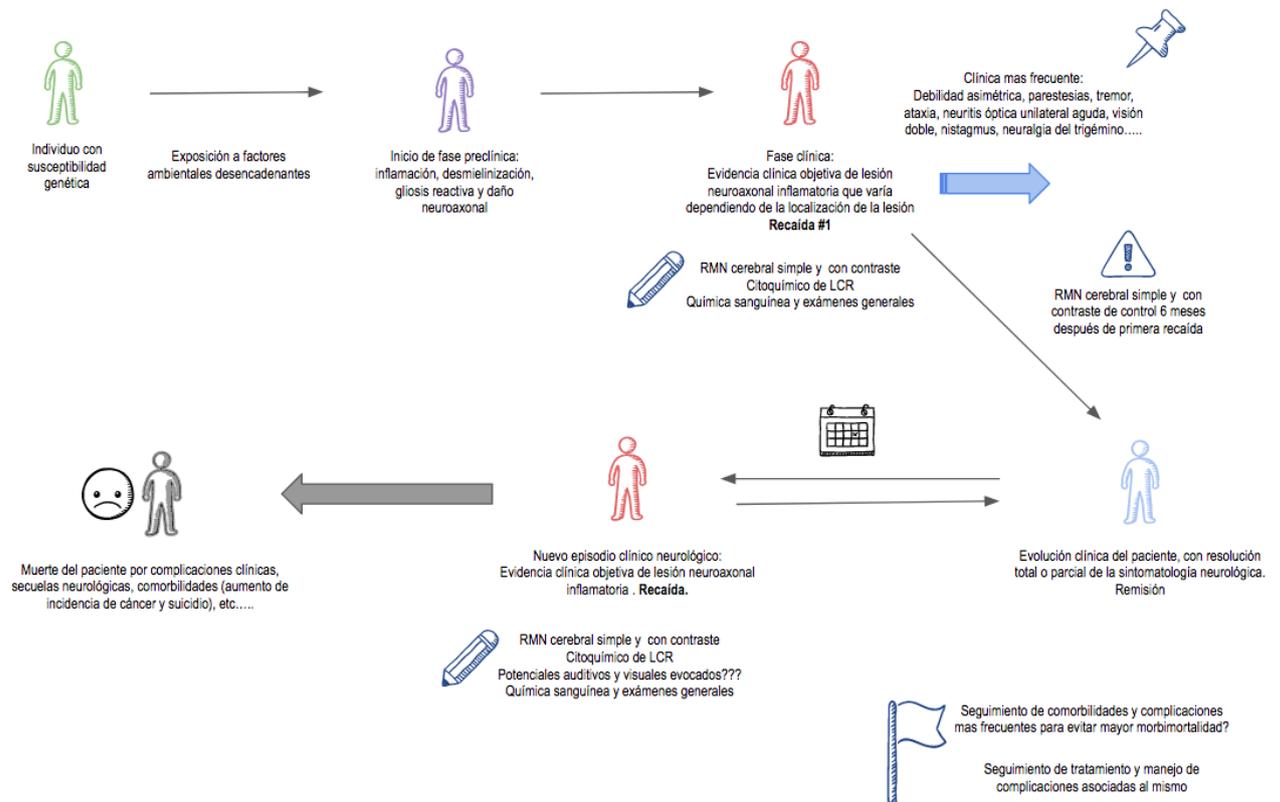


Figura 1: Historia natural de la enfermedad - EM Recaída Remisión. Construcción propia.

### 2.1.1 Esclerosis Múltiple Recaída Remisión

Como se describió anteriormente, la EM puede presentarse inicialmente como dos fenotipos diferentes: Recaída Remisión y primaria-progresiva. La EM Recaída Remisión es la forma clínica más frecuente, abarcando aproximadamente el 85% de los casos de la enfermedad al momento de su inicio (1,2,23,33). El objetivo de esta revisión es el análisis económico de Ocrelizumab en EM Recaída Remisión, por lo cual nos orientaremos en este fenotipo.

Los criterios diagnósticos de la EM han ido evolucionando a lo largo de los años; en la actualidad, los criterios utilizados son los Criterios de McDonald 2017. Para el diagnóstico de la EM Recaída Remisión se tienen en cuenta tanto criterios clínicos como radiológicos, y la relación de los mismos a lo largo del tiempo (1,23,33,34).

El compromiso radiológico observado en EM Recaída Remisión, es evaluado mediante el uso de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Se puede adicionalmente utilizar Gadolinio como contraste, teniendo en cuenta que las lesiones que lo captan o realzan con este, son lesiones agudas de menos de 3 meses de evolución; a mayor intensidad de la captación está en relación con lesiones más recientes. En T1 estas lesiones son hipointensas, descritas por algunos autores como agujeros negros, y en T2 son hiperintensas (23,26,27,33,34).

Las lesiones de EM son característicamente lesiones multifocales en sustancia blanca, de forma redondeada u ovalada, de más de 3 mm de diámetro, que suelen localizarse en región juxtacortical o cortical, periventriculares e infratentoriales. En 80-90% de los pacientes también pueden encontrarse en médula espinal, periféricas, que se extienden 2 o menos niveles vertebrales, siendo la región cervical la más frecuentemente comprometida (23,26,27,33,34).

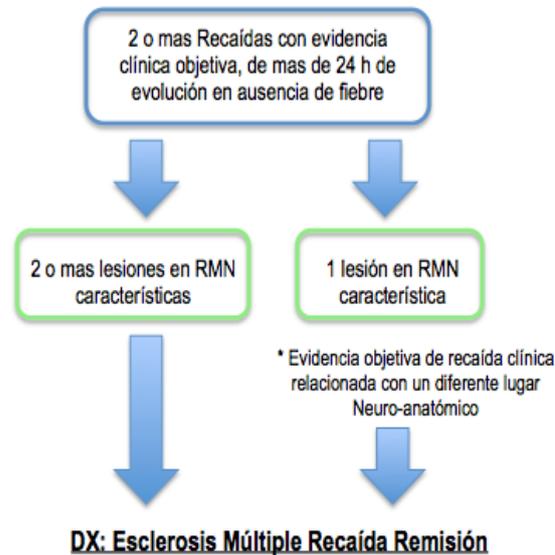


Figura 2: Algoritmo diagnóstico de EM Recaída Remisión Parte 1. Esquema traducido y modificado de: De Angelis F, et al (33).

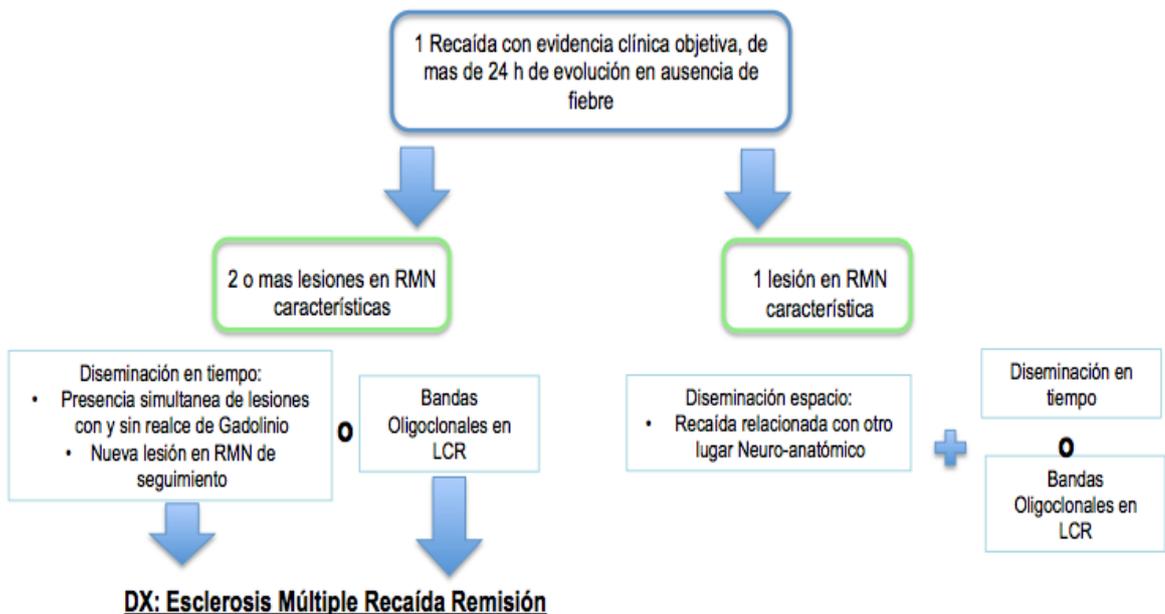


Figura 3: Algoritmo diagnóstico de EM Recaída Remisión Parte 2. Esquema traducido y modificado de: De Angelis F, et al (33).

## 2.2 Tratamiento en Esclerosis Múltiple Recaída Remisión

Dentro de las opciones de tratamiento de la EM Recaída Remisión, existe una amplia gama de opciones, con diferencias en modo de administración, efectividad, perfiles de seguridad y costos, algunos son de síntesis química, otros de síntesis biológica (35).

Plasmaféresis: La primera medida terapéutica utilizada fue la plasmaféresis, que inició su uso en la década de los 80. Comenzó a ser utilizada para el tratamiento de los episodios agudos de desmielinización secundarios a enfermedades autoinmunes del SNC. Mediante esta se buscaba la eliminación de factores humorales que producían los episodios agudos. En la actualidad, se recomienda su uso sólo para recaídas agudas, severas y refractarias a otros manejos (24).

La familia de Interferón beta (Avonex, Rebif, Betaseron, Plegridy) fue la primera terapia aprobada para EM en el año 1993. Su mecanismo de acción es multifactorial e incluye la inhibición de linfocitos Th17, recuperación de linfocitos reguladores, inducción de apoptosis de LT activados y supresión de citoquinas proinflamatorias mediante el control de LB. Actualmente este medicamento pertenece a la primera línea de manejo (24,25,35–37).

El acetato de Glatiramer fue el segundo medicamento aprobado específicamente para EM Recaída Remisión en el año 1996. Su acción se basa en la modulación de las células presentadoras de antígeno, regula el balance Th1-Th2 y evita la migración de LB a SNC. En la actualidad se considera una de las terapias más seguras para EM en pacientes con alto riesgo de base de infecciones (24,25,35–37).

El Fingolimod (Gilenya) fue el primer medicamento oral aprobado para EM en el año 2009. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los receptores de esfingosina fosfatasa 1, evitando la salida de los linfocitos de los órganos linfoides secundarios, llevando a linfopenia periférica secundaria a redistribución; adicionalmente se produce un cambio del perfil de citoquinas hacia antiinflamatorio. Sus efectos adversos incluyen aumento del riesgo de infecciones oportunistas, reactivación de virus de Varicela Zoster y Hepatitis C. Se han reportado 9 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con su uso, sin antecedente de Natalizumab, con lo que se estima una tasa de 1 caso por cada 18.000 pacientes tratados (24,25,35–37).

La teriflunomida (Aubagio), es una terapia oral para la EM, aprobada en el año 2012. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de dihidroorotato deshidrogenasa, necesaria para la síntesis de novo de pirimidinas, con lo cual se bloquea la rápida proliferación de LT activados. Al momento, no se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con el uso de este medicamento (24,25,35–37).

El Dimetilfumarato (Tecfidera) es un medicamento oral aprobado en el año 2013 para el uso en EM. Su mecanismo de acción se basa en un efecto pro-apoptótico sobre LT especialmente CD8+, además de interferir con la activación de las células dendríticas, y la disminución de los LB periféricos especialmente los de memoria. Uno de los principales eventos adversos

relacionados con su uso es la linfopenia que puede variar de leve a muy severa. Al momento, se han reportado 5 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con su uso (24,25,35–37).

Natalizumab (Tysabri) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra alfa integrina (CD49d - VLA4), molécula de adhesión expresada por los leucocitos con excepción de los neutrófilos. Con esto bloquea la unión a VCAM 1 en el endotelio e impide la entrada de linfocitos a través de barrera hematoencefálica, secuestrando estas células a nivel periférico. Natalizumab es una de las terapias más potentes y ampliamente establecidas para EM, demostrando eficacia en pacientes refractarios a Interferón beta. Su efecto adverso más severo es la leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que está indicado el tamizaje y seguimiento de JCV virus en los pacientes tratados. Se estima que la prevalencia de este desenlace es >100 veces mayor que en la población general, y el riesgo de desarrollo es proporcional al tiempo de uso del medicamento (24,25,35–40).

Alemtuzumab (Lemtrada) es un anticuerpo monoclonal contra CD52, expresado en LB, LT y en menor proporción por monocitos y granulocitos, llevando a rápida y profunda depleción de estas líneas celulares. Medicamento de alta potencia con mayor riesgo de infecciones secundarias, por lo que requiere mayor control y seguimiento de infecciones. Adicionalmente se evidenció aumento leve del riesgo de desarrollo de autoinmunidad secundaria a su uso, especialmente Enfermedad tiroidea autoinmune. Al momento no se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con su uso para EM, sin embargo, sí se han reportado casos cuando su indicación fueron desórdenes linfoproliferativos (24,25,35–40).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal contra CD20, que se expresa en la línea de LB con excepción de células pre-B y células plasmáticas, induciendo una depleción profunda de LB. Este medicamento fue evaluado sólo hasta ensayo clínico fase II, donde mostró efectividad radiológica y clínica sobre la EM, sin embargo, no se realizaron más estudios por falta de financiación, dado que se venció la patente que el laboratorio tenía de la molécula. Actualmente es un medicamento utilizado Off-Label (no aprobado) para el manejo de la EM. Adicionalmente por la evidencia de su eficacia inspiró la creación de otros anticuerpos monoclonales contra CD20, como el Ocrelizumab (único medicamento aprobado para manejo de EM Recaída Remisión y Primaria Progresiva) y el Ofatumumab (actualmente en ensayos clínicos) (24,25,35–40).

Actualmente dentro de las terapias para el manejo de la EM, están disponibles en Colombia: el Interferón beta (41), Acetato de glatiramer (42), Dimetil Fumarato (43), Teriflunomida (44), Alemtuzumab (45), Natalizumab (46), Fingolimod (47), Ocrelizumab (48).

## **2.4 Sistema de Salud Colombiano**

El Sistema Integral de Seguridad Social Colombiano, está conformado por el sistema de salud, el sistema de pensiones y el sistema de riesgos laborales. Para el Sistema de salud, la financiación proviene de múltiples carteras, tanto del sector público como del privado. Los usuarios se

vinculan a Entidades promotoras de salud (EPS) específicas, las cuales brindan los servicios contemplados en el plan obligatorio de salud (POS) en diferentes instituciones (IPS) (49,50).

La afiliación al sistema de salud puede realizarse mediante un régimen de aseguramiento contributivo o uno subsidiado, dependiendo de la capacidad de contribución específica de la persona. La no capacidad de pago, es determinada por entes municipales mediante el Sistema de Identificación y Clasificación de Potenciales Beneficiarios para los Programas Sociales (SISBEN). Además de los dos regímenes anteriormente mencionados existen regímenes especiales dentro de los que se encuentran los militares, profesores de instituciones públicas, funcionarios de ECOPEPETROL, entre otros. Mediante estos regímenes, en el año 2010, se logró una cobertura en salud, de alrededor del 95.7% de la población colombiana (49,50).

Adicional a la contribución realizada por las personas que se encuentran dentro del régimen contributivo, también existen cuotas moderadoras y copagos, los cuáles buscan fomentar un uso racional del sistema y ayudar a su financiación. También existe la posibilidad de obtener seguros complementarios privados, una vez se cumpla con el requisito de cotizar al sistema de salud; estos servicios buscan complementar, ampliar o mejorar el acceso a los diferentes servicios en salud (49,50).

Los regímenes de aseguramiento contributivo y subsidiado, están asociados a un único fondo de recursos denominado FOSYGA (fondo de solidaridad y garantías). En este fondo se incluyen todas las contribuciones realizadas por trabajadores asalariados, independientes, pensionados y los empleadores, adicionalmente se incluyen contribuciones del Gobierno. El FOSYGA redistribuye los recursos en las diferentes EPS según su número de afiliados (49,50).

### **2.4.1 Esclerosis Múltiple en Colombia**

Dentro del sistema de salud colombiano, la EM es considerada una enfermedad de alto costo, llegando incluso a ser la patología que más recursos requirió para financiación por el fondo FOSYGA en el año 1998 (más de 19 millones de dólares) (3,11,51–53). En este mismo año, el interferón beta 1-A, la primera terapia aprobada para EM, que está dentro de la primera línea de manejo, fue el 2º medicamento más caro (3,11,51–53). Hacia el año 2014, con la aprobación de una amplia gama de medicamentos para el manejo de la EM (incluidos medicamentos de síntesis biológica), y un mayor diagnóstico de la patología, los costos derivados solamente del tratamiento superaron los 43 millones de dólares (3,11,51–53).

Es importante reconocer que en patologías crónicas no transmisibles como lo es la EM, donde la población afectada son principalmente adultos jóvenes, no sólo deben tenerse en cuenta los costos directos de la terapia, sino también los costos indirectos producidos por el no tratamiento, la falla terapéutica, los efectos adversos asociados a las intervenciones y el impacto que tiene la discapacidad del paciente sobre el sistema de salud y la sociedad (49,54).

Dentro de las maneras de medir el impacto de las enfermedades sobre el sistema de salud y la sociedad, se tienen múltiples indicadores en salud, que permiten de manera objetiva medirlos

(49,54–56). Dentro de los indicadores en salud que se pueden utilizar para mostrar el impacto de la EM podemos utilizar:

- AVAD (Años de vida ajustados a discapacidad): permiten estimar las pérdidas de salud para la población con respecto a las consecuencias mortales y no mortales asociadas a la enfermedad (49,54–56).
- AVISAS (Años de vida saludable perdidos anualmente): muestran mortalidad e incapacidad que generan las diferentes enfermedades. Se calcula sumando AVP (años de vida perdidos por muerte prematura) y AVAD (49,54–56).

En el caso específico de la EM, después de 15 años de curso clínico alrededor del 50% de los pacientes requieren asistencia para la realización de actividades cotidianas como deambulación. A los 25 años de curso clínico de la EM, solamente alrededor del 10% de los pacientes no tienen discapacidad mayor (pueden realizar sus actividades cotidianas sin asistencia). Esto implica que la carga de esta enfermedad sobre el individuo, su familia, la sociedad y el sistema de salud es alta (55,56).

En el año 2011, la carga de la enfermedad en el país relacionada con la demencia y otros trastornos neurodegenerativos ocuparon la posición 21, generando una pérdida total de 8,220 años de Vida Ajustados por discapacidad -AVISA- por cada 1.000 mujeres de 45 a 59 años y de 2,984 en mujeres de 60 a 69 años. En los hombres hubo una pérdida de 7,861 AVISA por cada 1.000 hombres entre 45 y 59 años (55,56).

Si bien las enfermedades huérfanas son poco frecuentes, en Colombia en el periodo comprendido entre 2008 y 2013, se registró un total de 7.135 defunciones relacionadas con este tipo de patologías. En estas estadísticas toca además considerar posibilidad de subregistro secundario a mala clasificación y errores de reporte en certificados de defunción, adicional al subdiagnóstico de estas patologías (55,56).

Según lo encontrado por Martínez y Colaboradores, en este mismo periodo (2008-2013), la EM fue una de las primeras enfermedades huérfanas con mayor mortalidad en ambos sexos, siendo la 1º en mortalidad para mujeres (55). Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos en otros países de la región como Venezuela (55,57) y Ecuador (55,58), y en países de otras regiones como España (55).

## **2.5 Aprobación de uso de medicamentos e indicaciones**

Desde la creación de una nueva molécula para alguna indicación específica hasta su aprobación para ese uso, existen una serie de pasos que se deben cumplir para comprobar que está molécula no sólo es eficaz para el uso que se propone, sino también segura para los pacientes. Luego de esto, existen diferentes instituciones según el país o la región, que evalúan toda la evidencia y definen si en su jurisdicción se aprueba el uso de esta intervención para la patología

planteada, es decir, concluyen sí el medicamento o la intervención brinda más beneficios que los posibles riesgos a los que se somete el paciente (59).

La FDA (**Food and Drug Administration**: Administración de Medicamentos y Alimentos) es la agencia del gobierno de los Estados Unidos, responsable de la regulación de medicamentos, dispositivos médicos, productos biológicos, derivados sanguíneos, alimentos, cosméticos, entre otros, utilizado tanto en humanos como animales. El objetivo de la existencia de esta agencia es velar por la salud pública, asegurando la seguridad y eficacia, de todos los productos e intervenciones valorados (60–62).

Es importante conocer que no todos los productos supervisados por FDA deben someterse a aprobación previa a su comercialización y en algunos casos estas revisiones sólo se dan después de la distribución de estos productos al público, en base a los problemas de seguridad que se puedan presentar en relación al uso de estos productos. Adicionalmente es importante saber, que así el producto tenga aprobación FDA sí se generan problemas de seguridad, esta agencia puede suspender la aprobación y la distribución del producto (60–62).

Todos los nuevos medicamentos y la mayoría de los productos biológicos (vacunas, terapias celulares, productos derivados de sangre, etc), deben someterse a una revisión de seguridad y eficacia ante la FDA previo a su distribución y comercialización. La responsabilidad probar los medicamentos no es función de FDA, y está sólo se limita a revisar la evidencia suministrada sobre la molécula. Cuando se decide aprobación de la intervención, lo que implica esto es que según la evidencia suministrada se considera que “los beneficios del uso superan los riesgos conocidos para su uso previsto” (60–62).

La EMA (**Agencia Europea de Medicamentos**), es una agencia de la unión europea creada en 1995, que se encarga de la evaluación científica de los nuevos medicamentos y tecnologías que solicitan autorización de comercialización en la Unión Europea, y la supervisión de los mismos. Contribuye a la protección de la salud pública y animal, asegurando que los medicamentos sean seguros, eficaces y de alta calidad. Actualmente, existen 7 comités científicos pertenecientes a la EMA, y más de 30 grupos de trabajo compuestos por varios miles de científicos europeos, que proporcionan los conocimientos científicos para la adecuada reglamentación de los medicamentos. Además de la aprobación de la distribución de los medicamentos en base a su perfil de riesgo beneficio, la EMA también orienta a los desarrolladores en el fin de facilitar el desarrollo de nuevas terapias, hace constante seguimiento de los perfiles de seguridad de los medicamentos ya aprobados, y brinda acceso a esta información a los profesionales del área de la salud y los pacientes (63,64).

El INVIMA (**Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos**), es la agencia regulatoria nacional colombiana, encargada de la vigilancia y control técnico-científico de medicamentos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos, plaguicidas, productos de aseo, entre otros. Está agencia fue creada en 1994 y pertenece al sistema de salud colombiano. Su objetivo es la protección de la salud pública, mediante la aplicación de normas y vigilancia de los productos (65).

## 2.6 Ocrelizumab

**Nombre comercial:** Ocrevus®

El Ocrelizumab (Ocrevus®) es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 contra CD20, un antígeno expresado en membrana celular de la línea B, presente desde las células pre B, hasta los Linfocitos B (LB) de memoria, sin expresarse en células madre linfoides ni en células plasmáticas. Actualmente se encuentra aprobado por FDA, EMA y INVIMA para su uso en EM Recaída Remisión, y es el único medicamento aprobado hasta el momento para el manejo del fenotipo primario progresivo (5,39,66).

El Ocrelizumab se une selectivamente a al CD20, llevando a la depleción de LB mediada por fagocitosis, citotoxicidad mediada por anticuerpos y complemento e inducción de la apoptosis. Dado que el CD20, no se expresa en células madre linfoides ni en células plasmáticas, la capacidad de reconstitución de la línea B y la inmunidad humoral previamente adquirida no se ven afectadas (39,66,67).

Las características humanizadas del Ocrelizumab, hacen referencia a una mayor proporción de polipéptidos humanos en su conformación, lo cual se relaciona con un menor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y la menor probabilidad de desarrollo de anticuerpos anti-medicamento neutralizantes, comparado con moléculas con mayor proporción de polipéptidos no humanos en su conformación, como su antecesor el Rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20) (39,66,67).

Actualmente en Colombia, el Ocrelizumab se encuentra disponible únicamente en solución para infusión de 300 mg/10 ml. Su registro INVIMA está bajo el código 2019MBT-0018779, aprobado para el manejo de pacientes con formas recidivantes de EM Recaída Remisión (para evitar recaídas y disminuir la progresión de la enfermedad) y pacientes con EM Primaria Progresiva (para retrasar progresión de la enfermedad y retrasar discapacidad) (48,68,69).

En la actualidad, el Ocrelizumab es fabricado en Alemania por Roche Diagnostics y en Estados Unidos por Genentech INC (Fabricante del principio activo), e importado a Colombia por Productos Roche S.A (48).

Se recomienda seguir los protocolos relacionados para la administración del tratamiento con Ocrelizumab, según los cuáles se debe administrar premedicación antes de la infusión, con el fin de disminuir el riesgo de presentación y la severidad de reacciones adversas relacionadas a la infusión (66,67,69). El esquema de premedicación incluye:

- 100 mg de Metilprednisolona o equivalente en infusión intravenosa por lo menos 30 minutos antes de la administración del Ocrelizumab (66,67,69).
- Antihistamínico de 30 a 60 minutos previo a la infusión de Ocrelizumab (66,67,69).
- Antipirético (se recomienda Paracetamol) de 30 a 60 minutos previo a la infusión de Ocrelizumab (66,67,69).

Adicionalmente, teniendo en cuenta recomendaciones de organizaciones internacionales como la EMA, es recomendable que el diagnóstico, inicio de tratamiento y seguimiento de los pacientes con EM, sea realizado por médico especialista con experiencia en el diagnóstico y manejo de esta patología, con acceso a apoyo médico en caso de presentación de reacciones adversas serias (68,69).

La posología del Ocrelizumab varía dependiendo de la infusión, siendo la primera dosis dividida en dos perfusiones intravenosas de 300 mg separadas por 2 semanas, y todas las dosis posteriores se administran como única dosis de 600 mg intravenosos cada 6 meses (66,67,69).

		Dosis Ocrelizumab	Instrucciones para la perfusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en dos perfusiones	Perfusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar la perfusión a una velocidad de 30 ml/hora durante 30 minutos.</li> <li>• Cada 30 minutos se puede aumentar la velocidad en 30 ml/hora, hasta un máximo de 180 ml/hora.</li> <li>• Cada perfusión debe administrarse en 2,5 horas aproximadamente</li> </ul>
	Perfusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores (600 mg) una vez cada 6 meses	Perfusión única	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar la perfusión a una velocidad de 40 ml/hora durante 30 minutos.</li> <li>• Cada 30 minutos se puede aumentar la velocidad en 40 ml/hora, hasta un máximo de 200 ml/hora.</li> <li>• Cada perfusión debe administrarse en 3,5 horas aproximadamente.</li> </ul>

Tabla 1: Esquema de dosificación de Ocrelizumab  
Información tomada y modificada de informe EMA de Ocrelizumab (69)

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes del Ocrelizumab se encuentran las reacciones asociadas a la infusión, las cuáles en los estudios clínicos fase III se presentaron hasta en el 34% de los pacientes tratados. Dentro de estas reacciones se encuentra el prurito, eritema, exantema, urticaria, irritación faríngea, disnea, edema laríngeo, hipotensión, taquicardia, fiebre, entre otras. Por esto, es que se recomienda la premedicación en el esquema previamente mencionado y adicionalmente la observación de los pacientes 1 hora después de finalizada la infusión (48,68,69).

Otro de los eventos adversos más frecuentes son las infecciones, que en su mayoría son infecciones leves a moderadas, que no requieren manejo intrahospitalario ni ponen en riesgo la vida del paciente. La gran mayoría de infecciones documentadas con el uso de Ocrelizumab son infecciones de tracto respiratorio superior (35,66,67). Las infecciones severas se presentaron en el 1.3% de los pacientes tratados con Ocrelizumab en los ensayos clínicos fase III (66).

A diferencia de otras moléculas para el manejo de la EM, hasta el momento Ocrelizumab no ha sido reportado asociado a desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP), sin embargo, en caso de sospecharla, debe suspenderse el medicamento, realizar estudios confirmatorios y realizar reporte del evento en seguridad a los entes de control y supervisión correspondientes (35,66,67).

Hasta el momento, no se ha evidenciado reactivación de virus de Hepatitis B en los pacientes tratados con Ocrelizumab, sin embargo esta sí se ha evidenciado en pacientes tratados con otros anti-CD20, en ocasiones desencadenando hepatitis fulminante e insuficiencia hepática (35,66,67).

Por esto se recomienda tamizaje infeccioso de los pacientes previo el inicio del tratamiento en busca de infecciones latentes o activas: hepatitis B y C, VIH, Tuberculosis, VZV (Varicela). Adicionalmente se sugiere completar esquema de vacunación de los pacientes previo al inicio del manejo, y este debe realizarse por lo menos 6 semanas antes de la primera infusión de Ocrelizumab. Está contraindicado el uso de vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento con Ocrelizumab y hasta verificar depleción de LB (35,66,67).

## **2.7 Interferón Beta**

El interferón Beta 1a fue la primera terapia aprobada específicamente para el manejo de EM en el año 1993. Su mecanismo de acción es multifactorial, e incluye la inhibición de linfocitos Th17, regulación de LT CD8+, CD4+ y CD25+, la inducción de apoptosis en LT activados y la reducción de producción de citoquinas proinflamatorias. En la actualidad hace parte de la primera línea de manejo de la EM (24,35).

Si bien dentro del grupo de Interferón Beta existen varias moléculas, dentro de las cuáles se encuentran con aprobación INVIMA vigente: Avonex®, Rebif®, Betaferon®, Plegridy® (41).

Los interferones beta son utilizados con el fin de retrasar la progresión de la discapacidad y disminuir las exacerbaciones clínicas en los pacientes con EM Recaída Remisión. Avonex® y Betaferon® están aprobados adicionalmente para el manejo de síndrome clínico aislado (un único episodio clínico de desmielinización con hallazgos en RMN sugestivos de EM) (41).

A diferencia de muchas de las terapias utilizadas en la actualidad, el grupo del interferón beta, se consideran seguros en términos de desarrollo de infecciones, dado que no se han visto en todos los años de su uso, un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes tratados (24,35). Dado que su aplicación es subcutánea o intramuscular, se recomienda una técnica aséptica y la alternancia de las zonas de aplicación (24,35,41).

El tratamiento con interferón beta está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a interferones, niños menores de 12 años, pacientes gestantes y en lactancia. Adicionalmente debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de depresión, epilepsia, convulsiones o cardiopatías y realizarles un seguimiento muy estricto (63). Adicionalmente, se recomienda evitar su uso en pacientes con alteraciones de la función hepática o renal, o que presenten citopenias, y en caso de que se utilice realizar un monitoreo estricto en estos pacientes (41).

## 2.8 Acetato de Glatiramer

**Nombres comerciales:** Glamatir®, Glystral®, Copaxone®

El Acetato de Glatiramero está indicado para la reducción de la frecuencia de recaídas en los pacientes con diagnóstico de EM Recaída Remisión, que hayan tenido por lo menos una recaída en los dos años previos al inicio del manejo. También está aprobado para el manejo de pacientes con síndrome clínico aislado y pacientes con evidencia en RMN de lesiones altamente sugestivas de EM, dado que se considera que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar EM clínicamente definida (42).

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de Acetato de Glatiramero el mas asociado son las reacciones locales en el sitio de la inyección. Dentro de los efectos adversos raros a tener en cuenta están las reacciones de hipersensibilidad tipo anafilaxia en el 0,3% de los pacientes, lesión hepática inducida por medicamento y hepatitis tóxica en el 2% de los pacientes. No existen datos sobre su interacción con el grupo de los interferones beta (42).

## 2.9 Natalizumab

**Nombre comercial:** Tysabri®

El Natalizumab está indicado como manejo en monoterapia de la EM Recaída Remisión en pacientes adultos, con una elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento adecuado con otra terapia modificadora de enfermedad, o en pacientes con EM severa de evolución rápida (2 o mas recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o mas lesiones con realce de Gadolinio en RMN o incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con RMN de control anterior reciente) (46).

Los pacientes en manejo con Interferón beta o Acetato de Glatiramero pueden ser cambiados directamente a manejo con Natalizumab, siempre y cuando no presenten citopenias ni otras anormalidades asociadas al manejo previo (46).

El Natalizumab está contraindicado en pacientes con infecciones o neoplasias malignas activas (excepto en los carcinomas basocelulares de piel). Está contraindicado también en pacientes con Enfermedad de Crohn inmunosuprimidos o con enfermedades concomitantes importantes que hayan presentado infecciones oportunistas. El Natalizumab se excreta por leche materna humana, y se desconoce su efecto sobre el recién nacido y el lactante, por lo que está contraindicado su uso en pacientes gestantes y lactantes (46).

El efecto adverso mas importante a mencionar con el uso del Natalizumab, es la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP), la cual es producida por la reactivación a nivel de SNC del poliomavirus JC, la cual no tiene en la actualidad un manejo específico y puede ser potencialmente mortal para los pacientes (70).

Dentro de los otros efectos adversos asociados al uso de Natalizumab se encuentra el aumento del riesgo de desarrollo de encefalitis y meningitis por Herpes Virus simple y Varicela Zoster. También se encuentra la necrosis retiniana aguda producida por virus de la familia de Herpes, la cual si bien es una infección viral rara, produce ceguera en los pacientes y se ha visto en pacientes en manejo con Natalizumab (46).

## 2.10 Alemtuzumab

**Nombre comercial:** Lemtrada®

El Alemtuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EM Recaída Remisión recidivante, con enfermedad activa (sea clínica o radiológicamente). Su uso está contraindicado en pacientes con virus de inmunodeficiencia humano (VIH) (45).

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de Alemtuzumab resaltan las enfermedades autoinmunes secundarias. Dentro de estas resaltan nefropatías y hemorragia alveolar por enfermedad antimembrana basal y hepatitis autoinmune. Otros de los efectos adversos menos frecuentes asociados al uso de Alemtuzumab son reactivación de Tuberculosis, meningitis por listeria y trastornos linfoproliferativos asociados a infección por Epstein-Barr virus (45).

Alemtuzumab atraviesa barrera hematoplacentaria, y por lo tanto tiene potencial embriotóxico, y es por esto que está contraindicado su uso en la gestación (45).

## 2.11 Dimetilfumarato

**Nombres comerciales:** Yardix®, Tecfidera®

El Dimetilfumarato está indicado como tratamiento coadyuvante para el manejo de pacientes adultos con EM Recaída Remisión. Está contraindicado su uso en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (43).

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de Dimetilfumarato se encuentran linfopenia, y alteración de la función hepática y/o renal, por lo cual se recomienda el monitoreo de las mismas. Se ha descrito asociado al desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que debe considerarse la posibilidad de la misma en el seguimiento de los pacientes (43).

## 2.12 Fingolimod

**Nombres comerciales:** Sigmod®, Limostad®, Relsis®, Lebrina®, Gilenya®.

El Fingolimod está indicado para el manejo de los pacientes con EM Recaída Remisión. No se recomienda su uso concomitante con medicamentos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores, por el riesgo de efectos aditivos en sistema inmune (47).

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de Fingolimod se encuentran las alteración del ritmo cardiaco (bradicardia severa, bloqueo auriculoventricular, entre otras). Es por esto que Fingolimod no debe ser administrado concomitantemente con antiarrítmicos clase Ia (Ej. quinidina, procainamida) o clase III (Ej. amiodarona, sotalol). También puede presentarse edema macular secundario al uso de Fingolimod, siendo los pacientes con Diabetes Mellitus o antecedente de Uveitis mas propensos a generarlo (47).

## 2.13 Teriflunomida

**Nombre comercial:** Aubagio®

La Teriflunomida está indicada para el manejo de EM Recaída Remisión recidivante. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y en pacientes embarazadas (44).

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de Teriflunomida se encuentran la alteración de la función hepática (por lo que se recomienda el monitoreo de la misma), citopenias, infecciones leves, lesiones cutáneas, estomatitis ulcerosa, síndrome de Steven-Johnson, necrosis epidérmica toxica, todas reacciones ante las cuáles debe suspenderse inmediatamente el manejo con Teriflunomida y recibir manejo médico especializado (44).

## 2.14 Estudios económicos

Para poder clasificar los análisis económicos de las intervenciones en salud, es importante tener en cuenta que se está evaluando (costos, resultados, ambos) y de cuantas intervenciones (de una sola- evaluación parcial, o de dos o más alternativas- evaluaciones completas). El escenario más completo de evaluación de una intervención en salud, es cuando se evalúan sus resultados y costos y se comparan estos con los de otra u otras intervenciones que se utilicen bajo la misma indicación que se propone la intervención bajo evaluación (71).

En los **análisis de costo-beneficio** se realiza una evaluación en la que se transforman a unidades monetarias los costos y los desenlaces en salud, siendo la diferencia entre las intervenciones los beneficios netos sociales ganados (72). Este tipo de análisis, permiten comparar diferentes tipos de intervenciones cuyos resultados se miden en diferentes unidades, mediante la estandarización de estas a única unidad de medición, transformándolos a costos. Estos estudios son muy útiles para la selección de la mejor alternativa dentro de las disponibles en diferentes áreas (Ej. Comparar programas sanitarios con programas de educación) (71). Para hacer la cuantificación de los beneficios de las intervenciones en salud existen 3 enfoques disponibles: el capital humano, preferencias o el de valoración contingente (72).

Los resultados de un análisis de costo-beneficio pueden expresarse como cociente costo/beneficio o como valor neto:  $\text{costo/beneficio} = \text{beneficios A} \div \text{costos A}$  (71).

En los **análisis de costo-efectividad** realiza una evaluación de los costos netos de una intervención y los beneficios que esta produce (72). Este tipo de análisis permite comparar dos o más intervenciones que tienen resultados comunes, pero con tasas de éxito y costos derivados diferentes (71). Los resultados de la comparación entre las diferentes intervenciones se miden mediante: muertes evitadas y años de vida ganados (73). En este caso la efectividad hace referencia al impacto o efecto que se alcanza en condiciones habituales, a diferencia de la eficacia en que la intervención sanitaria se realiza en condiciones ideales, generalmente por medio de un ensayo clínico controlado (71).

En los **análisis de minimización de costos**: son utilizados cuando se tienen dos o más intervenciones que tienen el mismo resultado, con similar tasa de éxito, pero con costos derivados diferentes (71). El objetivo es determinar si realmente la efectividad de las intervenciones es equivalente, luego de lo cual se podría seleccionar la opción menos costosa (71). Con respecto a los análisis previamente mencionados, este tipo de análisis representa un trabajo más sencillo y rápido, sin embargo dado que se limita a intervenciones cuya efectividad es igual o muy similar, se utiliza rara vez (72,74).

Los **análisis de costo-utilidad** permiten comparar diferentes tipos de intervenciones integrando tanto la calidad como la cantidad de vida de los pacientes a quienes se dirige esta intervención (71). En el análisis costo-utilidad los efectos clínicos de las intervenciones a comparar son medidos mediante una valoración subjetiva que cada paciente hace de las diferentes alternativas a comparar (72,74). Dado que su objetivo se basa en calidad de vida, la unidad de medida que más se utiliza para su realización son los años de vida ajustados por calidad (AVAC), que tienen en cuenta la morbilidad y el bienestar integral (físico, psicológico, social) (71). Este tipo de análisis son utilizados cuando la intervención afecta tanto la mortalidad como la morbilidad, y se desea valorar ambas para determinar la alternativa ideal (71).

### **3. Hipótesis**

#### **3.1 Hipótesis Nula**

No existen diferencias en los costos asociados al tratamiento de desenlaces de eficacia y seguridad de los pacientes con EM fenotipo Recaída Remisión tratados con Ocrelizumab versus comparadores dentro del sistema de salud colombiano

#### **3.2 Hipótesis Alterna**

Existen diferencias en los costos asociados al tratamiento de desenlaces de eficacia y seguridad de los pacientes con EM fenotipo Recaída Remisión tratados con Ocrelizumab versus comparadores dentro del sistema de salud colombiano

## 4. Objetivos

### 4.1 Objetivo General

- Determinar la costo efectividad del uso de Ocrelizumab en el tratamiento de la EM fenotipo Recaída Remisión versus comparadores, dentro del Sistema de Salud Colombiano para el año 2020.

### 4.2 Objetivos Específicos

- Determinar las probabilidades asociadas a los desenlaces de eficacia y seguridad, relacionados con el tratamiento de EM Recaída Remisión, con Ocrelizumab vs comparadores (Interferón Beta, Acetato de Glatiramero, DimetilFumarato, Fingolimod, Alemtuzumab, Natalizumab y placebo).
- Reconstruir los costos del tratamiento, manejo de la falla terapéutica y manejo de los efectos adversos asociados al manejo de la EM Recaída Remisión, con Ocrelizumab vs comparadores (Interferón Beta, Acetato de Glatiramero, DimetilFumarato, Teriflunomida, Fingolimod, Alemtuzumab, Natalizumab y placebo).
- Determinar la costo efectividad del uso de Ocrelizumab vs comparadores (Interferón Beta, Acetato de Glatiramero, DimetilFumarato, Teriflunomida, Fingolimod, Alemtuzumab, Natalizumab y placebo) para el manejo de la EM Recaída Remisión dentro del Sistema de Salud Colombiano para el año 2020, teniendo en cuenta tanto costos directos como indirectos derivados del manejo con cada una de estas intervenciones.

## 5. Metodología

### 5.1 Enfoque metodológico de la investigación

El diseño considerado fue un **estudio de costo efectividad**, cuyo objetivo fue la comparación de la efectividad y seguridad de Ocrelizumab vs las otras alternativas para el manejo de EM Recaída Remisión disponibles en Colombia (Interferón Beta, Acetato de Glatiramero, DimetilFumarato, Fingolimod, Alemtuzumab, Natalizumab y placebo). Este objetivo se logró mediante la transformación de las probabilidades derivadas del uso de las diferentes intervenciones a términos monetarios, con el fin de obtener una unidad común para comparación. Este análisis se basó en costos dentro del Sistema de Salud Colombiano.

### 5.2 Estrategias de búsqueda de literatura y extracción de la información

En el caso de los estudios de costo efectividad, la “población a estudio” que se tienen en cuenta son los artículos de los que se obtienen las probabilidades de desenlaces para las diferentes intervenciones a evaluar, y las fuentes de información de donde se obtienen los costos directos e indirectos a considerar en el análisis.

En nuestro caso los costos de los medicamentos fueron obtenidos en Termómetro de precios de Medicamentos (75), herramienta web del Ministerio de Salud Colombiano en la cual se puede consultar y comparar los precios de medicamentos. Con esto se obtuvo el costo anual de tratamiento para cada una de las intervenciones. Los costos de las intervenciones requeridas fueron obtenidos del manual tarifario SOAT año 2020 (76).

En cuanto a los artículos de los cuáles se obtuvieron las probabilidades para hacer los cálculos de los análisis de las diferentes intervenciones, se obtuvieron mediante una búsqueda en Pubmed, la cual se enfocó en revisiones sistematicas y metanálisis, es decir, la búsqueda fue de tipo *Overview*. Está búsqueda no fue restringida por idioma ni fecha de publicación y se realizó utilizando el siguiente algoritmo de búsqueda:

```
(((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "Relapsing-Remitting"[All Fields]) OR ((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND ("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[All Fields])) AND (((("meta analysis"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms]) OR "review"[Publication Type]) OR "search*"[Title/Abstract])
```

La búsqueda se rigió por lo propuesto en la Declaración PRISMA (77), con el fin de realizar una búsqueda más precisa en las revisiones sistemáticas y metaanálisis, la cual también puede ser aplicada a ensayos aleatorizados y evaluaciones de intervenciones, por medio de una lista de comprobación de 27 ítems y un diagrama de flujo de cuatro fases. En nuestro caso lo utilizamos teniendo en cuenta que nuestro estudio es una evaluación económica de una intervención.

La búsqueda de literatura gris se realizó manualmente para los ensayos clínicos fase II y III de Ocrelizumab (66,67), también se buscaron manualmente otros análisis de costo efectividad realizados para esta molécula de los cuáles se incluyen los realizados por NICE (78) y CADTH (79,80). Además se incluyeron también artículos que se encontraron dentro de las referencias bibliográficas de los artículos incluidos, que no se encontraron en la búsqueda sistemática inicial pero que se consideraban relevantes para el análisis.

La búsqueda de la literatura se realizó mediante el algoritmo mencionado previamente, en la cual se obtuvieron 136 artículos. Adicionales a estos, se incluyeron 6 artículos que se encontraron como literatura gris, dando un total de 142 artículos. Estos artículos fueron cargados a la plataforma de Rayyan (81) herramienta que permite realizar filtro de los artículos por título y resumen. Mediante Rayyan se realizó un filtro pareado independiente por las autoras MBO y CPS de los artículos de la búsqueda teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó adicionalmente un chequeo cruzado con el tutor CPF en los artículos en los que no se tenía claridad se se debían incluir. Después de esto resultaron un total de 16 artículos que se descargaron texto completo para su evaluación. De estos artículos se seleccionaron 8 artículos para incluir en la síntesis cuantitativa.

### **5.3 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Criterios de inclusión:**

1. Idioma de Publicación: Inglés y Español.
2. Tipo de estudio: Metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos.
3. Población de los estudios: Pacientes adultos con diagnóstico de EM Recaída Remisión.
4. Estudios que evalúen el tratamiento de EM Recaída Remisión con los medicamentos aprobados para su uso en Colombia: Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Teriflunomida, Interferon beta, Acetato de glatiramer, Dimetil Fumarato, Placebo, o comparación de las intervenciones.
5. Estudios que evalúen progresión de la discapacidad a 3 y/o 6 meses, tasa anualizada de recaídas y Eventos adversos serios.

#### **Criterios de exclusión:**

1. Estudios cuya población de estudio sean pacientes embarazadas o población pediátrica.
2. Estudios que se enfoquen en evaluación de desenlaces radiológicos.

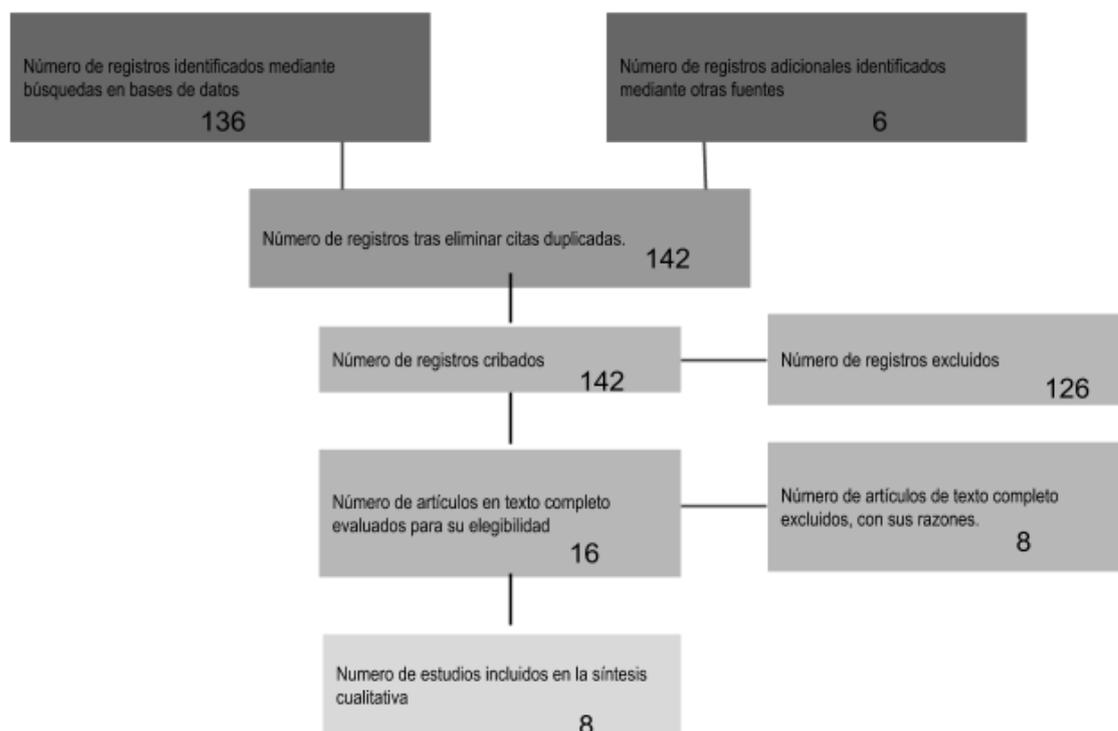


Figura 4: Diagrama PRISMA de resultados de la revisión sistemática  
 Tomado y modificado: Moher, D. et al (77).

## 5.4 Identificación y cuantificación de costos

Dentro de los modelos de análisis económicos existen: los modelos de extrapolación, los modelos epidemiológicos y el modelo Markov. En nuestro caso, la identificación y cuantificación de los costos se realizará por medio del modelo Markov (82).

El modelo Markov se utiliza en los análisis económicos de condiciones crónicas, en las cuáles se presentan diferentes niveles de estados de salud, y en las cuales se suelen tener diferentes opciones de tratamiento. En el modelo de Markov se tiende a utilizar una visión más estática del proceso dinámico de la enfermedad, y se toman las probabilidades en las transiciones entre estados (82).

Se tomarán los costos directos asociados al manejo de la EM Recaída Remisión con cada una de las moléculas aprobadas para este uso en Colombia. Adicionalmente, las probabilidades de los desenlaces a evaluar, las cuáles serán transformadas también en costos (corresponden a los costos indirectos del tratamiento), de manera que estos puedan ser comparables al totalizar para cada una de las moléculas. Como se mencionó previamente las fuentes de estos costos serán el Termómetro de precios de medicamentos (75) y el tarifario del SOAT del año 2020 (76) para las intervenciones.

## 5.5 Descripción de desenlaces

Dentro de los desenlaces a evaluar en este estudio de costo efectividad, se encuentran la tasa anualizada de recaídas, la progresión de discapacidad confirmada a 3 y/o 6 meses y los eventos adversos serios. Estos desenlaces fueron evaluados para todas las diferentes intervenciones aprobadas para el manejo de la EM Recaída Remisión en Colombia.

La **tasa anualizada de recaídas** es una medida que refleja el número promedio de recaídas que un grupo de pacientes con EM presentan en un año. Se calcula con el número total de recaídas observadas dividido por el total de pacientes-tiempo a riesgo de recaída (66,83). Al estandarizar la medición de las recaídas en una unidad de tiempo establecida (anual), se pueden comparar los resultados de diferentes estudios de diferente duración.

La **progresión de la discapacidad confirmada**, es el incremento del EDSS de base del paciente en 1.0 o mas puntos, la cual se mantiene por 12 o 24 semanas (3 y 6 meses) (66). La **EDSS** es la escala mas ampliamente utilizada para la valoración del déficit neurológico en los pacientes con EM, la cual abarca 20 grados que van desde el 0.0 hasta el 10.0 (84). Se considera que puntajes de EDSS entre 0 y 1.5 corresponden a un déficit neurológico leve, que no produce incapacidad en el paciente. Los puntajes de EDSS entre 2 y 4.5 corresponden a un déficit neurológico moderado, lo cual se refleja en una limitación de las actividades físicas que requieran de gran esfuerzo. Puntajes de EDSS entre 5 y 6.5 corresponden a un déficit neurológico severo, el cual puede limitar las actividades laborales del paciente, sin embargo conservado capacidades de autocuidado. Finalmente los puntajes de EDSS mayores de 6.5 corresponden a un déficit neurológico muy severo, en el que el paciente requiere asistencia para las actividades del autocuidado y la vida diaria (79,80,84).

Los **eventos adversos serios** son todos aquellos eventos que llevan a la muerte de un paciente, que ponen en riesgo su vida, deterioran severamente su salud, ocasionan un daño funcional o estructural irreversible, desencadenan discapacidad permanente, producen anomalías o malformaciones congénitas, o todos aquellos eventos que requieran intervención médica para evitar algunos de los anteriormente mencionados (85–87).

Para cada uno de los medicamentos aprobados para el manejo de EM Recaída Remisión se obtuvo la probabilidad de presentar estos desenlaces. Estas probabilidades se encuentran expresadas en términos de OR o HR en comparación con otra de las intervenciones. Es por ello que para nuestro análisis, decidimos tomar en cuenta las probabilidades presentadas por McCool R et al (88), en el cual las intervenciones están comparadas con placebo, tomando esto como un equivalente de no tratamiento.

Es importante mencionar que no son los únicos desenlaces que se han medido en los ensayos clínicos de las moléculas, sin embargo son los que consideramos clínicamente mas relevantes y de los que hay información para la mayor cantidad de intervenciones (dado que hay otros que no son medidos para todas las moléculas y por ende no son incluibles en un análisis de este tipo).

## 5.6 Supuestos de efectividad de las intervenciones

Los supuestos de seguridad y eficacia de todas las intervenciones a considerar (Ocrelizumab, Interferones, Dimetil Fumarato, Acetato de Glatiramero, Fingolimod, Teriflunomida, Natalizumab, Alemtuzumab) se basaron en los artículos obtenidos en la revisión sistemática inicial, de los cuáles se utilizó principalmente el artículo de R McCool et al (88), para establecer probabilidades de presentar los desenlaces según las diferentes intervenciones utilizadas para el manejo de EM Recaída Remisión. Este artículo fue escogido como fuente de las probabilidades a utilizar, dado que fue el único encontrado dentro de la revisión que reflejaba las probabilidades en OR o HR comparando todas las intervenciones con placebo (el cual lo consideramos no intervención), teniendo en cuenta que no encontramos ningún artículo que presentara las probabilidades crudas de los desenlaces en las intervenciones.

## 5.7 Horizonte temporal

El horizonte temporal de un estudio económico se define como el periodo en el que se valorarán los efectos sobre el estado de salud y los recursos económicos utilizados de las diferentes intervenciones para una patología específica. Dependiendo del tipo de patología a estudiar este puede variar, dado que si el efecto que esperamos de las intervenciones se ve reflejado en un corto plazo, el horizonte temporal del estudio también será por ende corto, como es el caso de las intervenciones sobre la mayoría de enfermedades infecciosas (82,89).

En nuestro caso, dado que la EM es una enfermedad crónica que suele presentarse en adultos jóvenes, se utiliza un horizonte temporal mas amplio, dado que se espera que las intervenciones tengan un efecto a largo plazo. En el caso de nuestro análisis, se presenta con un horizonte temporal de 25 años, subdivido en periodos de 1 año. Se considera que este horizonte temporal es adecuado para la realización del análisis económico a realizar.

## 5.8 Perspectiva del análisis

La perspectiva empleada para este análisis de costo efectividad es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud, el cual por la ley 100 de 1993 incluye el Sistema de Salud Colombiano. La perspectiva de este análisis incluye todos los gastos directos e indirectos asociados al uso de las tecnologías y los beneficios en salud.

## 5.9 Supuestos del modelo farmacoeconómico

Dentro de los supuestos que se tuvieron para la realización de este análisis están:

- Se asume una adherencia adecuada a las intervenciones.
- Las intervenciones no modifican mortalidad.
- Los pacientes no cambian de intervención.

- La probabilidades de recaída son específicas de cada medicamento.

## 5.10 Costos

La realización del costeo la hicimos empleando el micro-costeo, dentro del modelo de Markov, utilizando los caso-tipo para la asignación de los costos.

En la identificación y medición de los costos, se incluyeron los costos tanto directos como indirectos asociados al uso de la intervención como manejo de la EM Recaída Remisión. Como se había mencionado anteriormente, los costos de los medicamentos se obtuvieron de la página del Ministerio de Salud: Termómetro de medicamentos (75), y los costos de las intervenciones obtenidos del manual tarifario SOAT año 2020 (76).

Los costos directos corresponden al cálculo del costo del tratamiento anual de un paciente con la intervención específica. Los costos indirectos los calculamos con las probabilidades de los desenlaces de eficacia, teniendo en cuenta las intervenciones adicionales que se requerirían en caso de recaída, además de los costos del control de los pacientes.

## 6. Consideraciones éticas

El presente estudio está clasificado como un estudio de sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 de la legislación Colombiana, “por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”. Así, este análisis de costo efectividad se basa en estudios ya publicados, sin acceso a los pacientes ni a sus datos personales, por lo que se considera un estudio sin riesgo (90,91).

El diseño de nuestro estudio fue efectuado siguiendo las recomendaciones éticas internacionales consignadas en la Declaración de Helsinki, teniendo en cuenta los principios de beneficencia, autonomía y justicia (90,91).

El principio de beneficencia plantea que los riesgos y beneficios deben ser conocidos en términos probabilísticos, y el tomador de decisiones debe ser el médico, dado que conoce mejor las probabilidades específicas según las características de cada paciente. El principio de autonomía, hace énfasis en respetar la decisión teniendo en cuenta que se esté informado adecuadamente. Por último, el principio de justicia, hace énfasis en brindar las mismas oportunidades a todos los pacientes sin ningún tipo de interferencia (90,91).

Es insuficiente contar sólo con los conocimientos técnicos, por lo que también tuvimos en cuenta en nuestro análisis los valores y principios éticos, especialmente el de veracidad y la búsqueda del beneficio común (90,91). Esto lo soportamos con la rigurosidad metodológica con la cual realizamos todos los análisis, lo cual nos permitió el control de los sesgos derivados de las revisiones sistemáticas y de costo efectividad.

El objetivo de la realización de evaluaciones económicas es la búsqueda del máximo beneficio posible para la población, dentro de los sistemas de salud con recursos económicos limitados, como es el caso del Sistema de Salud Colombiano. Se busca dar prioridad a el bien común, sobre los beneficios individuales, sin esto implica que las intervenciones sean menos efectivas o seguras (90,91).

Finalmente nos gustaría declarar, que ninguno de los autores tiene conflictos de interés, que puedan afectar los resultados, el análisis o la discusión.

## 7. Administración del proyecto.

### 7.1 Cronograma

	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
<b>Recolección de información</b>								
<b>Análisis Estadístico</b>								
<b>Descripción de hallazgos</b>								
<b>Análisis e informe final</b>								

Tabla 2. Cronograma

### 7.2 Presupuesto.

Investigadores	Tiempo	Formación	Salario/hora
#1	10 h/semana	Estudiante Epidemiología	\$45.000
#2	10 h/semana	Estudiante Epidemiología	\$45.000

Tabla 3. Recursos humanos.

Rubros y Renglones	Honorario
Investigadores	\$28.800.000
Material Bibliográfico	\$300.000
Papelería	\$300.000
Costos de Publicación	\$2.000.000
Varios	\$300.000
<b>Total</b>	<b>\$31.700.000</b>

Tabla 4. Recursos financieros

Los costos financieros en su totalidad serán cubiertos por los investigadores. Los recursos tecnológicos también serán aportados por los investigadores mediante el uso de su computador personal para la recolección de datos, la búsqueda de artículos y la escritura del trabajo. Respecto a la infraestructura no se requieren de recursos ya que la investigación, se planea realizar en la biblioteca de la universidad y en las viviendas de los investigadores el tiempo que se tiene previsto para la realización de esta es de 6-7 meses.

## 8. Resultados

Tras la búsqueda de la literatura se encontraron un total de 142 artículos, de estos se seleccionaron por título y resumen mediante la herramienta Rayyan 16 artículos, de manera pareada independiente por las autoras MBO y CPS, discutiendo con el Tutor CPF 21 artículos en los que se tenía conflicto de sí se debían incluir o no. De estos 16 artículos, se excluyeron 8 posterior a la revisión a texto completo, dejando 8 artículos restantes que fueron incluidos y evaluados mediante la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo ROBIS para revisiones sistemáticas y metaanálisis (92).

### 8.1 Probabilidades de desenlaces de seguridad y eficacia según intervención

El primer paso para la realización del análisis de costo efectividad, fue la obtención de las probabilidades de los desenlaces de las diferentes intervenciones disponibles en Colombia para el manejo de EM Recaída Remisión.

En la Tabla 5 se muestran las probabilidades de los desenlaces de eficacia para las intervenciones incluidas dentro del análisis de costo efectividad. Estos desenlaces se muestran en términos de OR o HR comparando la intervención específica vs placebo. De estos es importante resaltar los resultados en la tasa anualizada de recaídas y la proporción de pacientes libres de recaída, en las que todas las intervenciones mostraron ser superiores al placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Las intervenciones con mejor desempeño en eficacia fueron las de síntesis biológica (Alemtuzumab, Natalizumab y Ocrelizumab).

Tabla 5: Probabilidades de los desenlaces de Eficacia.

MEDICAMENTO	HR de PD a 12 semanas	HR de PD a 24 semanas	OR TAR	OR Proporción pacientes sin recaídas
Interferón $\beta$ -1a Avonex	0,76 (0,57-1,00)	0,67 (0,49-0,91)	0,82 (0,74-0,92)	1,34 (1,05-1,72)
Interferón $\beta$ -1a Rebif	0,64 (0,46-0,89)	0,75 (0,44-1,23)	0,63 (0,53-0,74)	2,38 (1,78-3,33)
Interferón Pegilado $\beta$ 1a	0,62 (0,39-1,01)	0,46 (0,24-0,86)	0,64 (0,49-0,84)	1,79 (1,10-2,92)
Acetato de glatiramer	-	-	0,66 (0,53-0,82)	1,78 (1,12-2,82)
Dimetil fumarato	0,66 (0,50-0,89)	0,68 (0,47-0,97)	0,50 (0,42-0,59)	2,08 (1,49-2,90)
Fingolimod	0,73 (0,57-0,91)	0,67 (0,48-0,93)	0,46 (0,40-0,54)	2,63 (1,95-3,53)
Teriflunomida	0,69 (0,53-0,92)	0,79 (0,55-1,13)	0,66 (0,58-0,76)	1,78 (1,21-2,64)
Alemtuzumab	<b>0,42 (0,26-0,67)</b>	<b>0,40 (0,21-0,72)</b>	<b>0,28 (0,22-0,35)</b>	<b>5,88 (3,83-9,59)</b>
Natalizumab	<b>0,58 (0,41-0,81)</b>	<b>0,46 (0,30-0,71)</b>	<b>0,32 (0,26-0,39)</b>	<b>3,04 (1,88-4,94)</b>
Ocrelizumab	<b>0,38 (0,24-0,61)</b>	<b>0,45 (0,23-0,84)</b>	<b>0,34 (0,26-0,43)</b>	<b>4,90 (3,12-8,10)</b>

Probabilidades obtenidas de McCool R, et al (88).

PD: Progresión de Discapacidad, TAR: Tasa Anualizada de recaídas, - Sin información.

En la Tabla 6 se muestran las probabilidades de los desenlaces de seguridad para las diferentes intervenciones. Es importante mencionar que todos los eventos que requieren hospitalización son considerados eventos adversos serios, y por ende todas las recaídas que requieran manejo hospitalario en los pacientes con placebo se consideran evento adverso serio, a pesar de que esto sólo sea reflejo de la evolución natural de la EM Recaída Remisión.

Adicionalmente, se evidenció que la probabilidad de presentar eventos adversos serios fue menor en todas las intervenciones (con excepción de la Teriflunomida) en comparación con el placebo, sin embargo esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa para el Interferón  $\beta$ -1a Avonex. Además, es importante resaltar que dentro de los medicamentos de síntesis biológica el Ocrelizumab fue el que menor probabilidad mostró de presentar eventos adversos serios y Alemtuzumab el de mayor probabilidad.

**Tabla 6: Probabilidades de los desenlaces de Seguridad.**

MEDICAMENTO	OR EAS	OR interrupción de tratamiento por EAS
Interferón $\beta$ -1a Avonex	0,69 (0,49-0,98)	1,53 (0,96-2,49)
Interferón $\beta$ -1a Rebif	0,78 (0,47-1,30)	2,59 (1,54-4,55)
Interferón $\beta$ -1b Betaferon	0,58 (0,31-1,10)	2,63 (1,17-6,55)
Acetato de glatiramer	0,99 (0,53-1,92)	2,53 (0,94-7,71)
Dimetil fumarato	0,76 (0,53-1,07)	1,37 (0,88-2,24)
Fingolimod	0,91 (0,64-1,29)	1,04 (0,63-1,73)
Teriflunomida	1,06 (0,72-1,53)	1,70 (1,07-2,69)
Alemtuzumab	0,81 (0,44-1,51)	0,7 (0,30-1,62)
Natalizumab	0,73 (0,45-1,18)	1,30 (0,45-4,36)
Ocrelizumab	0,61 (0,31-1,19)	1,45 (0,66-3,30)

Probabilidades obtenidas de McCool R et al (88).

EAS: Evento Adverso Serio.

## 8.2 Reconstrucción de costos

En la Tabla 7 se presentan los resultados de la reconstrucción de precios del tratamiento anual con cada una de las intervenciones evaluadas para el manejo de EM. Los costos directos hacen referencia a los costos exclusivamente del medicamento, para el manejo del paciente por un año. Estos se calcularon teniendo en cuenta el costo de la UMD (Unidad mínima de Dispensación) multiplicado por el número de dosis que se requerirían en el periodo del año.

Se puede observar que para el manejo de la EM Recaída Remisión en Colombia, el Alemtuzumab es el medicamento de menor costo directo anual (\$25.396.070), seguido por el Ocrelizumab (\$25.460.000), que corresponde al segundo medicamento de menor costo directo anual, con una diferencia de solo \$64.000 en el manejo anual entre estos dos medicamentos.

Por el contrario, los medicamentos pertenecientes al grupo de los Interferones  $\beta$ -1a (Avonex, Rebif y Betaferon) corresponden a los medicamentos de mayores costos directos anuales de las intervenciones evaluadas, lo cual es llamativo teniendo en cuenta que existen alternativas menos costosas y más eficaces. El Betaferon es el medicamento de mayor costo dentro de todo el análisis, teniendo un costo de tratamiento anual de \$590.508.180, lo cual es aproximadamente 23 veces el costo del manejo para el mismo periodo de tiempo con Alemtuzumab u Ocrelizumab.

Es importante también mencionar la marcada divergencia de costos en la molécula Fingolimod de los laboratorios Novartis y Asofarma. Lebrina® (Asofarma) tiene un costo de tratamiento anual de \$60.428.880, mientras que el tratamiento para este mismo periodo de tiempo con Gilenya® (Novartis) tiene un costo de \$292.628.160, lo cual es 4.8 veces el costo del tratamiento con Lebrina® y 11.5 veces el costo de tratamiento con Alemtuzumab u Ocrelizumab.

**Tabla 7: Reconstrucción de costos directos anuales de las intervenciones.**

Medicamento	Farmacéutica	Esquema de tratamiento	Costo de UMD	Costo de tratamiento anual
Interferón $\beta$ -1a IM	Avonex - Biogen	1 Aplicación cada semana	\$2.254.000	<b>\$108.192.000</b>
Interferón $\beta$ -1a SC	Rebif - Merck	1 Aplicación 3 veces a la semana	\$826.701	<b>\$119.044.944</b>
Interferón $\beta$ -1b SC	Betaferon - Bayer	1 Aplicación interdiaria	\$3.280.601	<b>\$590.508.180</b>
Acetato de glatiramer	Copaxone - Teva	1 Aplicación 3 veces a la semana	\$493.055	\$70.999.920
Dimetil fumarato	Yardix - Synthesis	1 Tableta cada 12 horas	\$71.667	\$51.600.240
Dimetil fumarato	Tecfidera - Biogen	1 Tableta cada 12 horas	\$102.524	\$73.817.280
Fingolimod	Gilenya - Novartis	1 Tableta día	\$812.856	\$292.628.160
Fingolimod	Lebrina - Asofarma	1 Tableta día	\$167.858	\$60.428.880
Teriflunomida	Aubagio - Genzyme	1 Tableta día	\$137.929	\$49.654.440
Alemtuzumab	Lemtrada - Genzyme	1 Aplicación anual	\$25.396.070	<b>\$25.396.070</b>
Natalizumab	Tysabri - Biogen	1 Aplicación cada mes	\$4.993.454	\$59.921.448
Ocrelizumab	Ocrevus - Roche	1 Aplicación cada 6 meses	\$12.730.000	<b>\$25.460.000</b>

Tabla de construcción propia. Costos se obtuvieron de Termómetro de precios de medicamentos (75).  
UMD: Unidad mínima de dispensación

En la Tabla 8 se presentan los costos totales incluidos dentro del modelo de Markov de las intervenciones para manejo de EM Recaída Remisión. Dentro de ellos se encuentran los costos de las recaídas y del control de los pacientes.

En cuanto al costo del manejo de las recaídas este varía según su severidad (leve, moderada o severa). En los costos de las recaídas, se incluyen la realización de imágenes, manejo farmacológico dependiendo del tipo de recaída, y hospitalización según sea el caso. Las tablas con la extracción completa de los costos se encuentran en *Anexos*.

Los controles del paciente, el primer año lleva a un costo mayor dado que se solicita el set completo de paraclínicos previo al inicio de los medicamentos para EM. En los controles posteriores, se pide sólo un set básico de paraclínicos de control. En ambos casos se tienen en cuenta las citas por neurología, las cuales se recomiendan cada 4 meses.

**Tabla 8: Costos totales incluidos en el modelo.**

	Mínimo	Promedio	Máximo
<b>Recaída</b>	\$4.049.644	\$5.649.271	\$7.248.897
<b>1° control</b>	-	\$6.007.051	-
<b>Controles</b>	-	\$4.568.476	-

Tabla de construcción propia. Costos de los medicamentos se obtuvieron de Termómetro de precios de medicamentos (75) y los costos de las intervenciones se obtuvieron del manual tarifario del SOAT para el 2020 (76).

## 8.4 Análisis de Costo-efectividad

Para el análisis de costo efectividad de las intervenciones aprobadas para EM Recaída Remisión en Colombia, realizamos un modelo de Markov teniendo en cuenta los costos directos e indirectos dentro del sistema de salud para el año 2020.

Definimos el umbral de costo efectividad en \$45.026.378. Este umbral es el costo económico de producir una unidad adicional de salud (un año de vida saludable extra), en nuestro caso dentro del sistema de salud colombiano. Este umbral es necesario para poder evaluar la costo efectividad de las intervenciones, dado que es el que permite establecer el costo de oportunidad. Se considera que si el dinero necesario para generar una unidad adicional de salud con la intervención que se está evaluando, es menor que el umbral, esta intervención es costo-efectiva y por ende es acertado acogerla (74,93,94).

En la Tabla 9 se presentan los costos totales (directos e indirectos) del tratamiento con las intervenciones en la cohorte simulada de 1000 pacientes a 25 años. Adicionalmente se calculó el número de recaídas que se observarían en la cohorte durante el seguimiento, teniendo en cuenta las probabilidades de eficacia de cada una de las intervenciones. En los costos totales se tienen en cuenta los costos indirectos, los cuales incluyen los costos del manejo de las recaídas y los costos del control anual de los pacientes.

Para el modelo se decidió continuar con los medicamentos de menores costos totales con el fin de disminuir el ruido estadístico que pudieran hacer, sin embargo se incluyó Fingolimod Lebrina® y Gilenya® con el fin de hacer un análisis secundario de costo efectividad en esta molécula según la farmacéutica que lo produce.

En esta tabla se puede observar que los medicamentos de síntesis biológica corresponden a los medicamentos con menores costos totales de tratamiento, siendo el Alemtuzumab el de menores costos, en segundo lugar el Natalizumab y en tercer lugar el Ocrelizumab. En cuanto al total de recaídas los medicamentos de síntesis biológica siguen siendo los que menor número de recaídas presentan en la cohorte simulada, teniendo el mismo orden que en los costos totales: Alemtuzumab, Natalizumab y Ocrelizumab.

**Tabla 9: Costos totales de tratamiento con las intervenciones.**

MEDICAMENTO	Costos Totales	Total recaídas
Alemtuzumab	\$ 158.099.200.223	769
Natalizumab	\$ 198.762.903.032	812
Ocrelizumab	\$ 239.818.010.832	962
Acetato de glatiramer	\$ 297.150.601.106	1630
Fingolimod (Lebrina)	\$ 376.180.009.299	1136
Interferón $\beta$ -1a (Rebif)	\$ 392.321.418.980	1610
Dimetil fumarato	\$ 874.862.536.096	1292
Fingolimod (Gilenya)	\$ 1.705.528.031.711	1136

Tabla de construcción propia.

En la Tabla 10 se muestran los costos incrementales de las intervenciones para EM Recaída Remisión, teniendo en cuenta los costos dentro del Sistema de Salud Colombiano para el año 2020. En nuestro modelo el Alemtuzumab se considera la intervención estándar, dado que es la intervención de menores costos totales, y es por esto que el resto de intervenciones serán comparadas contra esta.

**Tabla 10: Costos incrementales de las intervenciones evaluadas**

MEDICAMENTO	Costo incremental	Efectividad incremental	Relación de costo efectividad incremental
Alemtuzumab	-	-	-
Natalizumab	\$ 40.663.702.809	43	\$ 945.667.507
Ocrelizumab	\$ 81.718.810.600	193	\$ 423.413.526
Acetato de glatiramer	\$ 139.051.400.883	861	\$ 161.499.884
Fingolimod (Lebrina)	\$ 218.080.809.076	367	\$ 594.225.637
Interferón $\beta$ -1a (Rebif)	\$ 234.222.218.757	841	\$ 278.504.421
Dimetil fumarato	\$ 716.763.335.873	523	\$ 1.370.484.389
Fingolimod (Gilenya)	\$ 1.547.428.831.488,85	367	\$ 4.216.427.333,76

Tabla de construcción propia.

Los costos y la efectividad incrementales de un medicamento, se calculan restando los costos o efectividad de la intervención a evaluar menos los de la intervención estándar (Alemtuzumab). La

relación de costo efectividad incremental se calcula dividiendo los costos incrementales sobre la efectividad incremental de cada intervención (74,93).

La relación de costo efectividad incremental corresponde a el costo extra necesario para conseguir una unidad adicional de efectividad al cambiar de una alternativa a la otra, en nuestro caso al cambiar de Alemtuzumab a la otra intervención con la que la comparo. Cuando esta relación da un valor negativo, implica que el uso de esa intervención me llevaría a un ahorro de dinero, lo cual no sucede en nuestro análisis dado que la intervención elegida como estándar es la intervención de menores costos totales, que adicionalmente es la mas efectiva (95,96).

En el caso de Natalizumab es necesaria hacer una inversión de \$945.667.507 para conseguir un año de vida adicional. Con el Ocrelizumab esta inversión sería de \$ 423.413.526.

En la Figura 5 se muestra la frontera de eficiencia del análisis en la cohorte modelada. En esta se puede ver el Alemtuzumab como nuestro estándar, siendo la intervención de menores costos totales y menor número de recaídas (el mas costo-eficiente), seguido en estos dos parámetros por el Natalizumab y el Ocrelizumab. Además de los anteriores Fingolimod Lebrina y Dimetilfumarato se encuentran dentro del umbral de costo efectividad.

Si bien el Interferón Rebif y el acetato de glatiramer son menos efectivas (tienen mayor número de recaídas) que las otras intervenciones evaluadas, se encuentran dentro del umbral de costo efectividad, es decir que están dentro de lo que se estaría dispuesto a invertir por los beneficios que brindan. Por el contrario Fingolimod Gilenya se considera una intervención dominada (no costo-eficiente), en relación con sus elevados costos totales.

**Figura 5: Frontera de eficiencia.**

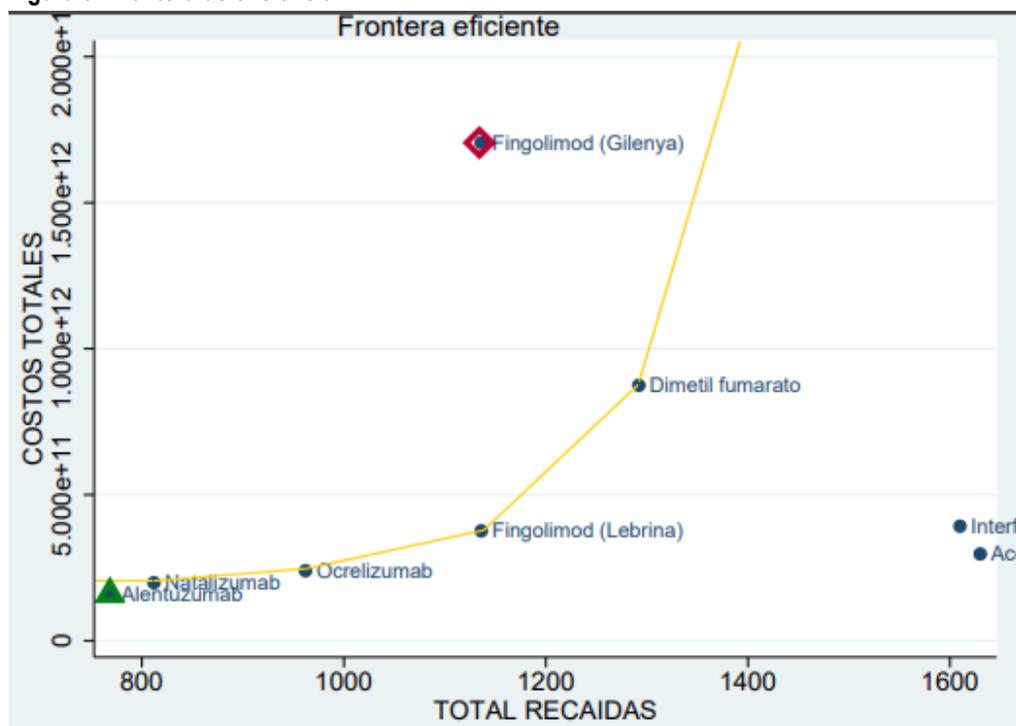


Figura de construcción propia.

### 8.3 Análisis de Sensibilidad

En la Figura 6 se grafica el análisis de sensibilidad del análisis realizado. Allí se puede evidenciar que Fingolimod Gilenya es la terapia mas costosa para el manejo de EM Recaída Remisión, con un costo total de \$1.705.528.031.711 para la cohorte proyectada de 1.000 pacientes a 25 años. Por otro lado Alemtuzumab es la terapia menos costosa, con un costo total de \$158.099.200.223 para la cohorte modelada. En el caso del Ocrelizumab, correspondió a la tercera terapia menos costosa dentro del análisis realizado.

Figura 6: Análisis de sensibilidad

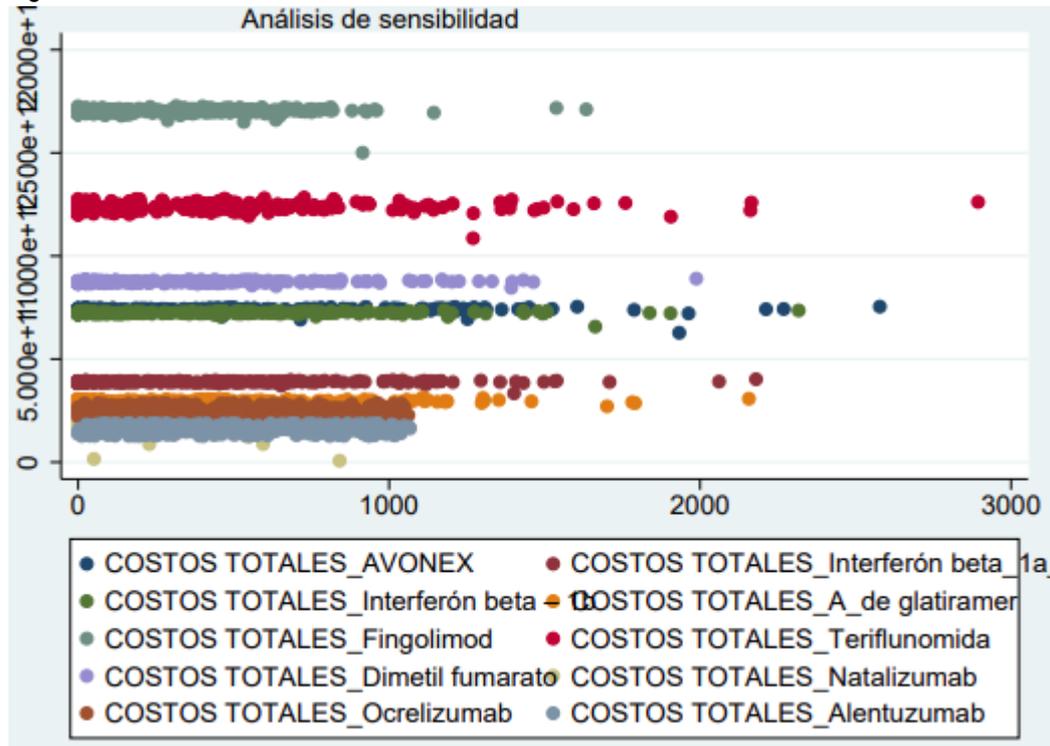


Figura de construcción propia.

## 9. Discusión

El presente análisis fue planteado para evaluar la costo efectividad de todas las intervenciones disponibles para el manejo de EM Recaída Remisión dentro del Sistema de Salud Colombiano, dado que al momento no se dispone de esta información en el país.

Dentro de nuestros resultados cabe resaltar que las terapias con mejor costo efectividad fueron los medicamentos de síntesis biológica en orden de costo efectividad: Alemtuzumab, Natalizumab y Ocrelizumab. Estos medicamentos adicionalmente corresponden a las intervenciones con mayor efectividad (medida como menor número de recaídas) dentro de la cohorte modelada de 1.000 pacientes a 25 años, haciéndolos una excelente alternativa desde el punto de vista clínico.

Adicionalmente, en el caso del Fingolimod, del que se dispone de dos farmacéuticas en el país (Novartis y Asofarma), y del que los precios tienen una gran variación entre estas casas comerciales, se evidenció que la molécula de Asofarma se encuentra dentro de la frontera de costo-eficiencia, mientras que la molécula de Novartis sobrepasa el umbral de costo efectividad, haciéndola no costo-efectiva.

Nuestros resultados con respecto al Ocrelizumab, difieren de lo encontrado en los análisis de costo efectividad realizados por las agencias regulatorias NICE (Inglesa) (78) y CADTH (Canadiense) (79,80), las cuales concluyen que el Ocrelizumab con su precio de ingreso a los respectivos sistemas de salud no correspondía a una alternativa costo-efectiva para el manejo de la EM Recaída Remisión. Sin embargo, ambas agencias coinciden en que la molécula es una intervención de alta eficacia en EM Recaída Remisión, y recomiendan a farmacéutica ajuste del precio de mercado (negociación de precio). Es por esto que consideramos que la diferencia en resultados puede deberse a que Ocrelizumab ingreso con un precio inferior a Colombia.

En cuanto al Alemtuzumab, nuestros resultados evidenciándolo como la intervención mas costo efectiva para el manejo de la EM Recaída Remisión en Colombia, concuerdan con lo encontrado por Chirikov V. et al (97), en un análisis de costo efectividad realizado para este medicamento dentro del sistema de salud de Estados Unidos.

En Colombia se consideran enfermedades huérfanas todas aquellas patologías con prevalencia inferior a 1 caso por 5.000 habitantes, y todas aquellas con una prevalencia inferior de 9 casos por 100.000 habitantes son consideradas enfermedades ultra huérfanas (98,99). Teniendo en cuenta que la prevalencia estimada para el año 2015 de la EM en Colombia fue de 7.52 casos por cada 100.000 habitantes (3), se considera según las definiciones anteriores que corresponde a una enfermedad ultra huérfana según la legislación Colombiana (100).

Por la ley 1392 del año 2010, se establece que el Gobierno Colombiano debe implementar acciones con el fin de garantizar a los pacientes con enfermedades huérfanas su diagnóstico y tratamiento para mejorar su calidad de vida y disminuir su mortalidad. Sin embargo también se establece en esta misma ley, que esto deberá hacerse dentro del equilibrio financiero del sistema

de salud. Se establece adicionalmente que sí el diagnóstico y tratamiento se encuentra fuera de los planes obligatorios de salud, este deberá hacerse con recursos del FOSYGA (99).

Teniendo en cuenta que los tratamientos para este tipo de enfermedades suelen corresponder a intervenciones de alto costo e impacto para los sistemas de salud, se considera importante generar mecanismos de adecuados de control. Esto de manera que se tengan en cuenta la evidencia científica que existe para estas intervenciones, y que se realicen de manera concienzuda estudios de costo efectividad comparando las diferentes alternativas disponibles (101,102).

Existen estrategias para velar por el equilibrio económico del sistema de salud, dentro de estas cabe resaltar la posibilidad de Gobierno Nacional de negociar y regular los precios de los medicamentos dentro de su territorio, basándose en su poder adquisitivo y poder de regulación del mercado. Dentro de las cosas a tener en cuenta al momento de realizar la negociación de precios están: el costo de producción real de la intervención, la utilidad terapéutica que brinda en la condición, la comparación internacional de los costos, realización de evaluaciones económicas y comparación de los precios con las otras alternativas disponibles para el manejo de esta misma condición (en caso de existir) (102,103). La posibilidad de la compra centralizada de los medicamentos por parte del Gobierno, la cual está reglamentada en la Ley 1438 del 2011 en su artículo 88, aumentaría el volumen de compra y por ende ayudaría en el proceso de negociación de costos (104,105).

Otra estrategia que se podría ejecutar para ayudar al control del precio de estos medicamentos de alto costo en enfermedades huérfanas es la implementación de centros de excelencia para manejo integral de las enfermedades huérfanas. Estos centro fueron planteados desde el año 2010 en la ley 1392, donde se hablaba de centros de referencia para diagnóstico, tratamiento y red de farmacias para tener un adecuado seguimiento de los pacientes. Además de esto, en el año 2018 se generó una guía para la habilitación de estos centro, sin embargo a la actualidad estos siguen sin existir en la práctica clínica, además de que no existen entes que se encarguen de velar por el acceso al manejo integral de estos pacientes (99,106).

Si bien en Colombia existen suficientes normativas para teóricamente garantizar de la mejor manera los derechos fundamentales, como lo es la salud de los colombianos, en la realidad se evidencia una deficiente prestación del servicio de salud, en donde en muchas ocasiones los pacientes deben ampararse en medios como las acciones de tutela y desacatos para poder acceder a lo que por ley tienen derecho (107,108). Esto en posible relación con la corrupción que se vive dentro del país y el continente, que desangran los limitados recursos que se tienen para prestar estos servicios (109–111).

El IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud) es una institución de participación mixta, de carácter privado, sin ánimo de lucro, creada en el año 2011 por la Ley 1438. Dentro de los participantes públicos a resaltar se encuentran el Ministerio de Salud y Protección Social, el INVIMA, el INS, Colciencias, entre otros. Está encargado de las evaluaciones multidisciplinares de las tecnologías en salud, evaluando su efectividad, seguridad y las implicaciones a todo nivel

de su uso, determinando con esto sí estas tecnologías deberían ser pagadas con recursos públicos (112,113).

Es por ende que el IETS, corresponde a un gran apoyo para el dilema de las intervenciones de alto costo, dado que corresponde al ente encargado de realizar las evaluaciones de costo efectividad dentro del sistema de salud colombiano. Esto debería ser utilizado como herramienta para la negociación de costos, en los casos de intervenciones altamente efectivas pero muy costosas.

## 10. Conclusiones

Ocrelizumab corresponde al tercer medicamento mas costo efectivo dentro de las intervenciones evaluadas en este estudio para el manejo de la EM Recaída Remisión en Colombia para el año 2020. Ocrelizumab es un medicamento muy efectivo para el manejo de la patología, con buen perfil de seguridad, además de ser costo efectivo; se considera por esto que corresponde a una buena alternativa para el manejo de los pacientes con EM Recaída Remisión.

Alemtuzumab es la opción mas costo efectiva para el manejo de la EM Recaída Remisión en el contexto del Sistema de Salud Colombiano. Natalizumab y Ocrelizumab ocuparon segundo y tercer lugar respectivamente en el análisis de costo efectividad . Es importante recordar que la elección de la intervención específica para cada paciente, está a cargo del médico tratante y depende de las características clínicas del mismo, que pueden contraindicar cierta intervención, o hacerlo mejor candidato a otras.

Teniendo en cuenta los análisis realizados se considera que el grupo de los Interferones Beta corresponden a intervenciones NO costo-efectivas para el manejo de la EM Recaída Remisión dentro del sistema de salud Colombiano. Los Interferones pertenecen a la primera línea de manejo de la patología, sin embargo no son la única alternativa dado que también se dispone de Acetato de Glatiramer, Teriflunomida y Fingolimod como otras alternativas para primera línea de manejo dentro de las guías Latinoamericanas (114), todas alternativas con mejores perfiles de costo efectividad que los interferones.

Es por esto que se considera que es necesario realizar una adecuada negociación de precios con las farmacéuticas que producen los diferentes interferones con el fin de mejorar su costo efectividad, y de que en caso de que esto no sea posible evaluar su retiró del plan de beneficios en salud Colombiano.

En el caso del Fingolimod, resultó muy llamativo desde la extracción de precios de medicamentos, la amplia divergencia que existían en los costos de está misma molécula entre las dos farmaceuticas que lo tienen en el país: Novartis y Asofarma. Es importante reconocer que no se disponen de estudios de efectividad de la molécula de Asofarma Lebrina, por lo que el modelo se corrió con las probabilidades de la molécula Gilenya de Novartis, sin embargo se considera que las diferencias de efectividad no son teóricamente considerables entre las dos moléculas. Sin embargo, el modelo mostró que la diferencia de precios lleva a una costo efectividad muy diferente entre las dos alternativas, haciendo que Lebrina se considera costo efectiva, mientras que Gilenya sobrepasa el umbral de costo efectividad y por ende corresponde a una intervención no costo efectiva.

## 11. Limitaciones

No se incluyó la totalidad de los costos indirectos de las intervenciones con el fin de simplificar un poco el análisis, como pruebas específicas de control anual (Ej. ELISA para anti JCV en pacientes con Natalizumab), o intervenciones individualizadas según la condición clínica del paciente (Ej. Terapia física, Terapia ocupacional).

Adicionalmente, las probabilidades obtenidas para cada intervención provienen de estudios que no fueron realizados en población Colombiana, ni Latinoamericana, por lo que la seguridad y la eficacia pueden variar en nuestra población, con respecto a lo reportado en la literatura. Se requieren mas estudios que midan la seguridad y eficacia de las intervenciones en nuestra población.

## 12. Referencias bibliográficas

1. Ropper A, Samuels M, Klein J. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases | Adams and Victor's Principles of Neurology| AccessMedicine [Internet]. 11.<sup>a</sup> ed. Vol. 11. McGraw-Hill Medical; [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1477&sectionid=215142775>
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 11 de 2018;378(2):169-80.
3. Jiménez C, Zarco L, Castañeda C, Otálora M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurológica Colomb*. 8 de diciembre de 2015;31(4):385-90.
4. Díaz-Cortés D. Premisas de la tautología autoinmune en la Esclerosis Múltiple [Internet]. 2012. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4003/RodriguezRodriguez-Alberto-2012.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
5. Juanatey A, Blanco-García L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 16 de 2018;66(12):423-33.
6. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *PharmacoEconomics*. 2010;28(5):363-79.
7. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, Uitdehaag BMJ, Leufkens HGM, De Boer A, et al. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: a population-based cohort study. *Eur J Neurol*. julio de 2012;19(7):1007-14.
8. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. enero de 2012;83(1):61-6.
9. Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. diciembre de 2010;16(12):1437-42.
10. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. marzo de 2016;87(3):324-31.
11. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. *Sci Direct*. 1 de julio de 2011;14(5, Supplement):S48-50.
12. Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R, editores. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/>
13. H Sánchez-Rodríguez S, E Barajas-Vásquez G, D Ramírez-Alvarado E, Moreno-García A, Y Barbosa-Cisneros O. El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos

- relacionados. *Rev Bioméd.* 1 de enero de 2004;15(1):49-55.
14. Anaya J-M. Poliautoinmunidad. *Inmunol Rojas.* 2015;550-6.
  15. Anaya J-M. The autoimmune tautology. A summary of evidence. *Joint Bone Spine.* 2017;84(3):251-3.
  16. Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu MG, et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PloS One.* 2012;7(3):e32487.
  17. B K, Lf da S, Mw K, Ca von M, HI S. Lupoid Sclerosis. *Rheumatol Int [Internet].* febrero de 2010 [citado 25 de mayo de 2020];30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826821/>
  18. Buccino GP, Corrente G, Visintini D. Crohn's disease and multiple sclerosis: a single case report. *Ital J Neurol Sci.* septiembre de 1994;15(6):303-6.
  19. Fromont A, Binquet C, Rollet F, Despalins R, Weill A, Clerc L, et al. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol.* octubre de 2013;260(10):2629-37.
  20. Pokorny CS, Beran RG, Pokorny MJ. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis. *Intern Med J.* octubre de 2007;37(10):721-4.
  21. Martino S, Jamme M, Deligny C, Busson M, Loiseau P, Azoulay E, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Black People: Impact of Ethnicity on Survival and Genetic Risk Factors. *PloS One.* 2016;11(7):e0156679.
  22. Purmann J, Arendt G, Cleveland S, Borchard F, Fürst W, Gemsa R, et al. Association of Crohn's disease and multiple sclerosis. Is there a common background? *J Clin Gastroenterol.* enero de 1992;14(1):43-6.
  23. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet Lond Engl.* 01 de 2017;389(10076):1336-46.
  24. Lehmann-Horn K, Kinzel S, Weber MS. Deciphering the Role of B Cells in Multiple Sclerosis-Towards Specific Targeting of Pathogenic Function. *Int J Mol Sci [Internet].* 23 de septiembre de 2017;18(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28946620/>
  25. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* junio de 2018;174(6):358-63.
  26. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:1-5.
  27. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>
  28. J.L. Sánchez, C. Aguirre-Castañeda, M. Arcos-Burgos, I. Jiménez-Ramírez, M.E. Jiménez, F.E. León-Sarmiento, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Rev Neurología [Internet].* 2000;31. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2000492>

29. Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28(1):33-8.
30. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 9 de julio de 2013;81(2):184-92.
31. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 21 de julio de 2015;85(3):240-7.
32. Smestad C, Sandvik L, Celius EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. noviembre de 2009;15(11):1263-70.
33. De Angelis F, Brownlee WJ, Chard DT, Trip SA. New MS diagnostic criteria in practice. *Pract Neurol*. 2019;19(1):64-7.
34. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
35. Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 22 de septiembre de 2017;17(11):88.
36. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. febrero de 2017;16:41-50.
37. Myhr K-M, Torkildsen Ø, Lossius A, Bø L, Holmøy T. B cell depletion in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(3):261-71.
38. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. octubre de 2017;14(4):835-41.
39. Akaishi T, Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. *Int Immunol*. 01 de 2017;29(7):327-35.
40. Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J*. 30 de abril de 2019;60(2):87-98.
41. INVIMA. Interferón: Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
42. INVIMA. Acetato de Glatiramer: Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
43. INVIMA. Dimetil Fumarato: Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

44. INVIMA. Teriflunomida: Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
45. INVIMA. Alemtuzumab: Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
46. INVIMA. Natalizumab: Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
47. INVIMA. Fingolimod: Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
48. INVIMA. Ocrelizumab: Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
49. Guerrero R, Gallego AI, Becerril-Montekio V, Vásquez J. Sistema de salud de Colombia. *Salud Pública México*. enero de 2011;53:s144-55.
50. Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS Colombia - Perfil de los Sistemas de Salud: Colombia | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2010 [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en:  
[https://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1241:perfil-de-los-sistemas-de-salud-colombia&Itemid=361](https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1241:perfil-de-los-sistemas-de-salud-colombia&Itemid=361)
51. Zarco LA, Millán SP, Londoño D, Parada L, Taborda A, Borda MG. The cost-effectiveness of interferon beta treatment in patients with a clinically isolated syndrome in Colombia. *Bioméd Rev Inst Nac Salud*. 1 de marzo de 2014;34(1):110-7.
52. Romano M, Machnicki G, Rojas JI, Frider N, Correale J, Romano M, et al. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. *Arq Neuropsiquiatr*. agosto de 2013;71(8):549-55.
53. Cubillos Turriago L, Alfonso Sierra EA. Análisis descriptivo preliminar de los recobros en el Sistema General de Seguridad Social en Salud 2002 a 2005. Informe Final. [Internet]. p. 31. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Analisis%20Descriptivo%20Preliminar%20de%20los%20Recobros.pdf>
54. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud IETS. Interferón  $\beta$ 1a, interferón  $\beta$ 1a recombinante, interferón  $\beta$ 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod.pdf [Internet]. Ministerio de Salud Colombia; Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/participacion-ciudadana/Documentacin%20Participacin/Interferones,%20acetato%20de%20glatiramer,%20natalizumab%20y%20fingolimod.pdf>
55. Martínez JC, Misnaza SP. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia 2008-

2013. *Bioméd Rev Inst Nac Salud*. 15 de junio de 2018;38(2):198-208.
56. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal - año 2019 [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemilogico.aspx>
  57. Pérez C, Mohamad López H, Ortiz Holger N, Rodríguez Rondón M, Avilán Rovira JM. Tasa de mortalidad de la esclerosis múltiple en Venezuela según edad y género. *Gac Médica Caracas*. julio de 2003;111(3):227-30.
  58. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología*. 1 de junio de 2010;25(5):309-13.
  59. Healthy Children, American Academy of Pediatrics. La función de la FDA en el proceso de aprobación de los medicamentos [Internet]. *HealthyChildren.org*. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/treatments/Paginas/FDAs-Role-in-the-Drug-Approval-Process.aspx>
  60. FDA. Is It Really «FDA Approved?» [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/it-really-fda-approved>
  61. FDA. Drug Safety and Availability [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>
  62. FDA. What We Do [Internet]. FDA. FDA; 2018 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
  63. EMA. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. Unión Europea. 2016 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_es](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es)
  64. EMA. What we do [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
  65. INVIMA. Qué hacemos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/web/guest/que-hacemos>
  66. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 de 2017;376(3):221-34.
  67. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 19 de noviembre de 2011;378(9805):1779-87.
  68. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ocrelizumab (Ocrevus®) en esclerosis múltiple. *Agencia Esp Medicam Prod Sanit*. 15 de enero de 2019;9.
  69. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Ocrevus. [Internet].

EMA; Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_es.pdf)

70. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Leucoencefalopatía multifocal progresiva [Internet]. 2016 [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/leucoencefalopatia\\_multifocal\\_progresiva.htm](https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/leucoencefalopatia_multifocal_progresiva.htm)
71. Rodríguez-Pimentel L, Silva-Romo R, Wachter-Rodarte N. Estudios económicos y análisis de decisiones en la autogestión de recursos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;45(3):297-304.
72. Ruiz Morales A, Morillo LE. *Epidemiología Clínica, Investigación clínica aplicada*. Editorial Médica Panamericana; 2006. 309-325 p.
73. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria*. 2.ª ed. Diaz de Santos; 2001.
74. Guerrero R, Guevara C, Parody E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica. IETS. 2014;127.
75. Ministerio de Salud - Colombia. Termómetro de Precios de Medicamentos [Internet]. Tableau Software. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://public.tableau.com/views/TermometroPreciosMedicamentosWeb/Dashboard1?:embed=y&:showVizHome=no&:host\\_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed\\_code\\_version=3&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate\\_transition=yes&:display\\_static\\_image=no&:display\\_spinner=no&:display\\_overlay=yes&:display\\_count=yes&:publish=yes&:loadOrderID=0](https://public.tableau.com/views/TermometroPreciosMedicamentosWeb/Dashboard1?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed_code_version=3&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:publish=yes&:loadOrderID=0)
76. Consultor salud. Manual Tarifario SOAT de Salud 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2020/01/Manual-Tarifario-SOAT-de-Salud-2020-Consultorsalud.pdf>
77. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA. *Rev Esp Nutr Humana Dietética*. 16 de septiembre de 2014;18(3):172-81.
78. National Institute for Health Excellence- NICE. Ocrelizumab for treating Relapsing Multiple Sclerosis. NICE. julio de 2018;22.
79. CADTH. Pharmacoeconomic Review Report: Ocrelizumab (Ocrevus): (Hoffmann-La Roche Limited): Indication: Treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease defined by clinical and imaging features. 2017;37.
80. CADTH. Clinical Review Report: Ocrelizumab (Ocrevus): (Hoffmann-La Roche Limited): Indication: Treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease defined by clinical and imaging features. 2017;118.
81. Hamad Bin Khalifa University, Qatar Computing Research Institute. Rayyan QCRI [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://rayyan.qcri.org/>
82. Ortega A. *Farmacoeconomía. Farmacia Hospitalaria*. Elsevier; 599-623 p.

83. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin.* mayo de 2012;28(5):767-80.
84. Navarro Chumbes GC, Fernández Escribano M, Sánchez-Arcilla Conejo I. Incapacidad laboral en esclerosis múltiple. *Med Segur Trab.* diciembre de 2010;56(221):323-7.
85. Salud Capital - Secretaria distrital de salud. Preguntas frecuentes sobre reportes de Eventos adversos [Internet]. Disponible en:  
<http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Todo%20IH/Preguntas%20Frecuentes.pdf>
86. INVIMA. Guia para el diligenciamiento de los formatos de reporte de eventos adversos en protocolos de investigación [Internet]. 2016. Disponible en:  
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/ASS-RSA-GU057.pdf/d36721b6-0839-372c-50e2-7b402be6aa40?t=1540842236940>
87. Ministerio de Salud - Colombia, INVIMA. Farmacovigilancia profesionales de la salud [Internet]. Disponible en:  
[http://medicamentosauunclic.gov.co/contenidos/farmacovigilancia\\_profesionales%20de%20a%20salud\\_v7\\_WEB.pdf](http://medicamentosauunclic.gov.co/contenidos/farmacovigilancia_profesionales%20de%20a%20salud_v7_WEB.pdf)
88. 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.* abril de 2019;29:55-61.
89. Ministerio de Salud - Chile. Guia metodologica para la evaluación económica de las intervenciones en salud. 2013;268.
90. World Medical Association. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. marzo de 2017;5.
91. Ministerio de Protección Social - Colombia. Guia para la Evaluacion de Tecnologias en Salud en instituciones prestadoras de servicios en salud [Internet]. Ministerio de Preteccion Social - Colombia; Disponible en:  
[https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Guia\\_evalucaion\\_de\\_tecnologias\\_en\\_salud.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Guia_evalucaion_de_tecnologias_en_salud.pdf)
92. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* enero de 2016;69:225-34.
93. Espinoza MA. Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud? *Rev Chil Cardiol.* 2017;36(2):144-53.
94. Culyer AJ. Cost-effectiveness thresholds in health care: a bookshelf guide to their meaning and use. *Health Econ Policy Law.* octubre de 2016;11(4):415-32.
95. Campillo-Artero C, Ortún V. El análisis de coste-efectividad: por qué y cómo. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 1 de abril de 2016;69(4):370-3.
96. Crespo C. Diseño y análisis de estudios de evaluación económica [Internet]. Universidad

- de Barcelona. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[http://www.campuscec.es/Material/master\\_DAIC/u8\\_daic/tema2\\_3.htm](http://www.campuscec.es/Material/master_DAIC/u8_daic/tema2_3.htm)
97. Chirikov V, Ma I, Joshi N, Patel D, Smith A, Giambone C, et al. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2019;22(2):168-76.
  98. Ministerio de Salud - Colombia. Enfermedades huérfanas [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
  99. Congreso de Colombia. Ley 1392 de 2010: Ley de Enfermedades Huérfanas [Internet]. 2010. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
  100. Ministerio de Salud - Colombia. Resolución No. 5265 de 2018: Listado de enfermedades huérfanas en Colombia [Internet]. 2018. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>
  101. Ministerio de Salud - Colombia. Estudio sobre el modo de gestionar la salud en Colombia [Internet]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Estudio%20sobre%20el%20modo%20de%20gestionar%20la%20salud%20en%20Colombia.pdf>
  102. Organización Panamericana de la Salud OPS. Acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: Contexto, Desafíos y Perspectivas [Internet]. 2009. Disponible en:  
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/ Acceso-alto-costo-Inf-Tec-1-Oct-5-2009.pdf>
  103. Ministerio de Salud - Colombia. Negociación y compra centralizada de medicamentos [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/negociacion-y-compra-centralizada-de-medicamentos.aspx>
  104. Ministerio de Salud - Colombia. Medicamentos contra hepatitis C, ahora 80 % más baratos [Internet]. 2017 [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Medicamentos-contra-hepatitis-C-ahora-80-mas-baratos.aspx>
  105. Ministerio de Salud - Colombia. Ley 1438 del 2011 [Internet]. 2011. Disponible en:  
[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/LEY%201438%20DE%202011.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/LEY%201438%20DE%202011.pdf)
  106. Ministerio de Salud - Colombia. Guía para la habilitación de centros de referencia de diagnóstico tratamiento y farmacias para la atención integral de las enfermedades huérfanas y la conformación de la red y subredes de centros de referencia para su atención [Internet]. 2018. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PSA/guia-centros-referencia-enfermedades-huerfanas.pdf>
  107. Torres Avila J. La teoría del Garantismo: poder y constitución en el Estado contemporáneo.

- Rev Derecho [Internet]. 2017 [citado 26 de mayo de 2020];(47). Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/derecho/article/view/8323>
108. Gomez-Garcia CA, Builes-Velasquez A. El derecho fundamental a la salud y la política de acceso al sistema: una mirada desde la Ley Estatutaria 1751 del año 2015. *Rev Fac Derecho Cienc Polit.* 2018;28(128):33.
  109. Manrique Villanueva L, Eslava Schmalbach J. Auscultando la corrupción en la salud: Definición y causas. Que está en juego? *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2011;62(4):308-14.
  110. Pino LE. Corrupción en el Sector Salud. *Consultorsalud* [Internet]. 2019 [citado 26 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://consultorsalud.com/corrupcion-en-el-sector-salud/>
  111. Velasquez P. La corrupción, el día a día en el Sistema de Salud colombiano- Supersalud. *Consultorsalud* [Internet]. 2019 [citado 26 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://consultorsalud.com/la-corrupcion-el-dia-a-dia-en-el-sistema-de-salud-colombiano-supersalud/>
  112. Instituto Nacional de Salud. Nace el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en Colombia [Internet]. 2012 [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/nace-el-instituto-de-evaluacion-tecnologica-en-salud-\(IETS\)-en-colombia.aspx](https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/nace-el-instituto-de-evaluacion-tecnologica-en-salud-(IETS)-en-colombia.aspx)
  113. IETS. Acerca | IETS - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.iets.org.co/IETS/IETS.aspx>
  114. Correale J, Abad P, Alvarenga R, Alves-Leon S, Armas E, Barahona J, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci.* 1 de abril de 2014;339.

### 13. Anexos

#### Algoritmos de búsqueda

Search number	Query	Sort By	Filters	Search Details	Results
13	(((Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (multiple sclerosis)) AND (ocrelizumab)) AND (meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR review[Publication Type] OR search*[Title/Abstract])			((((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "Relapsing-Remitting"[All Fields]) OR (("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND ("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[All Fields])) AND (((("meta analysis"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms]) OR "review"[Publication Type]) OR "search*" [Title/Abstract])	136
9	(((Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (multiple sclerosis)) AND (systematic review[sb])) AND (ocrelizumab)			((((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "Relapsing-Remitting"[All Fields]) OR (("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND "systematic review"[Publication Type]) AND ("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[All Fields])	5
11	(((Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (multiple sclerosis)) AND (ocrelizumab)) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract])			((((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "Relapsing-Remitting"[All Fields]) OR (("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND ("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[All Fields])) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract])	35

12	meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR review[Publication Type] OR search*[Title/Abstract]			"meta analysis"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "review"[Publication Type] OR "search*" [Title/Abstract]	2,926,133
10	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]			"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract]	817,292
8	(Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (multiple sclerosis)			((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "Relapsing-Remitting"[All Fields]) OR ((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields])	87,769
7	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting			((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "Sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "Relapsing-Remitting"[All Fields]	10,897
6	((systematic review[sb]) AND (ocrelizumab)) AND (multiple sclerosis)			("systematic review"[Publication Type] AND ("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[All Fields])) AND ((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields])	5
5	systematic review[sb]			"systematic review"[Publication Type]	120,410
4	ocrelizumab			"ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[All Fields]	308
3	multiple sclerosis			("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields])) OR "multiple sclerosis"[All Fields]	87,769

2	((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis") OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"AND ("ocrelizumab" OR "ocrelizumab" [All Fields] )			((("Multiple Sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis, relapsing-remitting"[MeSH Terms]) OR "Multiple Sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis relapsing remitting"[All Fields]) AND ("ocrelizumab"[All Fields] OR "ocrelizumab"[All Fields])	232
1	((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis") OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"AND ("ocrelizumab" OR "ocrelizumab" [Supplementary Concept] )			((("Multiple Sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis, relapsing-remitting"[MeSH Terms]) OR "Multiple Sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis relapsing remitting"[All Fields]) AND ("ocrelizumab"[All Fields] OR "ocrelizumab"[Supplementary Concept])	232

### Contexto del modelo del análisis de costo efectividad de Ocrelizumab

1. Pregunta PICO	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Recaída Remisión
	Ocrelizumab 600 mg
	Comparador: Interferón beta-1a subcutáneo Interferón beta-1b Acetato de glatiramer Fingolimod Teriflunomida Dimetilfumarato Fingolimod
	Outcome: Años de Vida de Mortalidad Evitada
2. Perspectiva	Sistema de Salud Colombiano
3. Horizonte temporal	25 años
4. Ciclos de Markov	Anuales
5. Tasa de descuento	5% para costos y beneficios
6. Modelo de decisiones	Modelo de Markov de cohorte (1.000 personas)
7. Edad	25 AÑOS

### Probabilidad anual de progresión según EDSS

Probabilidad anual de progresión						
EDSS	Base Estimate	Variance	Probability Distribution	alpha	beta	Valor simulación
	(Per Person-					
	Year)					
0	0,144	0,00007	BETA	0,14	0,856	0,7167834616
1	0,075	0,00003	BETA	0,08	0,925	0,0000000001456190724
2	0,152	0,00006	BETA	0,15	0,848	0,5777492918
3	0,272	0,00025	BETA	0,27	0,728	0,02377846941
4	0,45	0,00166	BETA	0,45	0,55	0,002079560788
5	0,485	0,00213	BETA	0,49	0,515	0,2541198983
6	0,283	0,00104	BETA	0,28	0,717	0,002078357072
7	0,342	0,0045	BETA	0,34	0,658	0,9266636312
8	0,105	0,00139	BETA	0,11	0,895	0,000000009773703291
9	0,167	0,02778	BETA	0,17	0,833	0,0001220472283

Health State	Utility	95% CI		Probability
				Distribution
Health State 1 (EDSS 0 to 2.5)	0.954	0.936	0.971	Beta
Health State 2 (EDSS 3 to 5.5)	0.870	0.823	0.917	Beta
Health State 3 (EDSS 6 to 7.5)	0.769	0.680	0.858	Beta
Health State 4 (EDSS 8 to 9.5)	0.491	0.372	0.609	Beta

Health State 5 (EDSS 10) (death)	0.000	0.000	0.000	Fixed
Disutility associated with mild or moderate relapse	- 0.091	- 0.01 19	- 0.06 3	Log-normal
Disutility associated with severe relapse	- 0.302	- 0.36 6	- 0.23 8	Log-normal

### Costos unitarios

COSTOS DE LOS MEDICAMENTOS										
Medicamento	Farmacéutica	Unidad de medida	Forma farmacéutica	Presentación	Esquema de tratamiento	UMD	# Dosis	# Tratamientos año	Costo de UMD	Costo total de tratamiento anual
Interferón β-1a IM	Avonex - Biogen	μg	Solución IM	30	1 Aplicación semanal	120	4	12	\$2.254.000	\$108.192.000
Interferón β-1a SC	Rebif - Merck	μg	Solución SC	44	1 Aplicación 3 veces a la semana	528	12	12	\$826.701	\$119.044.944
Interferón β-1b SC	Betaferon - Bayer	μg	Solución SC	250	1 Aplicación interdiaria	3750	15	12	\$3.280.601	\$590.508.180
Pegylated interferon β1a		μg	Solución	125	1 Aplicación cada 2 semanas	250	2	12		
Acetato de glatiramer	Copaxone - Teva	mg	Solución	40	1 Aplicación 3 veces a la semana	480	12	12	\$493.055	\$70.999.920
Dimetil fumarato	Yardix - Synthesis	mg	Tableta / Capsula	240	1 Tableta cada 12 horas	14400	60	12	\$71.667	\$51.600.240
Dimetil fumarato	Tecfidera - Biogen	mg	Tableta / Capsula	240	1 Tableta cada 12 horas	14400	60	12	\$102.524	\$73.817.280
Fingolimod	Gilenya - Novartis	mg	Tableta / Capsula	0,5	1 Tableta día	15	30	12	\$812.856	\$292.628.160
Fingolimod	Lebrina - Asofarma	mg	Tableta / Capsula	0,5	1 Tableta día	15	30	12	\$167.858	\$60.428.880
Teriflunomida	Aubagio - Genzyme	mg	Tableta / Capsula	14	1 Tableta día	420	30	12	\$137.929	\$49.654.440
Alemtuzumab	Lemtrada - Genzyme	mg	Solución IV	10	1 Aplicación anual	10	1	1	\$25.396.070	\$25.396.070
Natalizumab	Tysabri - Biogen	mg	Solución IV	20	1 Aplicación cada mes	20	1	12	\$4.993.454	\$59.921.448
Ocrelizumab	Ocrevus - Roche	mg	Solución IV	600	1 Aplicación cada 6 meses	600	1	2	\$12.730.000	\$25.460.000

### COSTOS DE RECAÍDA LEVE

Procedimiento	CUPS colombia	Costo unitario	frecuencia	Costo total					
RMN cerebral	31302	\$2.012.200	única	\$2.012.200					
RMN de columna cervical	31302	\$2.012.200	única	\$2.012.200					
Total				\$4.024.400					
Medicamento	Farmacéutica	Unidad de medida	Forma farmacéutica	Presentación	Esquema de tratamiento	UMD	# Dosis	Costo de UMD (\$)	Costo total de tratamiento
Prednisolona oral	Pentacoop	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$35	\$2.450
Prednisolona oral	Memphis	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$137	\$9.590
Prednisolona oral	Laproff	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$342	\$23.940
Prednisolona oral	Lafranco	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$356	\$24.920
Prednisolona oral	Bayer	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$472	\$33.040
Prednisolona oral	Ophalac	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$489	\$34.230
Prednisolona oral	Tecnoquimicas	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$504	\$35.280
Prednisolona oral	Genfar	mg	Tableta	5	10 tabletas dia por 7 días	350	70	\$550	\$38.500
Promedio costo medicamento									\$25.244
Total recaída leve									\$4.049.644

### COSTOS DE RECAÍDA MODERADA-SEVERA

Procedimiento	CUPS colombia	Costo unitario	frecuencia	Costo total					
Hospitalización alta complejidad, habitación unipersonal	38131	\$377.200	7 días	\$2.640.400					
RMN cerebral	31302	\$2.012.200	única	\$2.012.200					
RMN de columna cervical	31302	\$2.012.200	única	\$2.012.200					
RX de tórax	21201	\$70.200	única	\$70.200					
Uroanálisis	19775	\$15.500	única	\$15.500					
Cuadro Hemático	19304	\$24.300	única	\$24.300					
Electrocardiograma	25102	\$48.000	única	\$48.000					
Total				\$6.822.800					
Medicamento	Farmacéutica	Unidad de medida	Forma farmacéutica	Presentación	Esquema de tratamiento	UMD	# Dosis	Costo de UMD (\$)	Costo total de tratamiento
Metilprednisolona	Laboratorio internacional Argentino	mg	Polvo para reconstituir a solución	500	1 gramo día por 5 días	5000	10	\$14.267	\$142.670
Metilprednisolona	Feparvi	mg	Polvo para reconstituir a solución	500	1 gramo día por 5 días	5000	10	\$31.591	\$315.910
Metilprednisolona	Vitalis	mg	Polvo para reconstituir a solución	500	1 gramo día por 5 días	5000	10	\$43.550	\$435.500
Metilprednisolona	Pfizer	mg	Polvo para reconstituir a solución	500	1 gramo día por 5 días	5000	10	\$55.000	\$550.000

Metilprednisolona	Pisa	mg	Polvo para reconstituir a solución	500	1 gramo día por 5 días	5000	10	\$55.625	\$556.250
Metilprednisolona	Blau	mg	Polvo para reconstituir a solución	500	1 gramo día por 5 días	5000	10	\$55.625	\$556.250
Promedio costo medicamento									\$426.097
Total recaída moderada-severa									\$7.248.897

### COSTOS DE CONTROL PRIMER AÑO

Procedimiento	CUPS colombia	Costo unitario	frecuencia	#procedimientos al año	Costo total anual
Cita control neurología	890274	\$58.592	cada 4 meses	3	\$175.776
RMN cerebral	31302	\$2.012.200	anual	1	\$2.012.200
RMN de columna cervical	31302	\$2.012.200	anual	1	\$2.012.200
Alt	19067	\$165.000	anual	1	\$165.000
Ast	19067	\$165.000	anual	1	\$165.000
Creatinina	19290	\$14.000	anual	1	\$14.000
Cuadro hemático	19304	\$24.300	anual	1	\$24.300
Anti HBS Ag	19547	\$105.600	antes de iniciar manejo	1	\$105.600
HBSAg	19551	\$105.600	antes de iniciar manejo	1	\$105.600
Anti VHB core	19545	\$105.600	antes de iniciar manejo	1	\$105.600
Anti VHC	19559	\$118.800	antes de iniciar manejo	1	\$118.800
Ac VIH 1	19878	\$84.000	antes de iniciar manejo	1	\$84.000
Ac VIH 2	19879	\$84.000	antes de iniciar manejo	1	\$84.000
Ac VHA	19541	\$86.300	antes de iniciar manejo	1	\$86.300
Ac Toxoplasma IgM	19929	\$89.200	antes de iniciar manejo	1	\$89.200
Ac Toxoplasma IgG	19928	\$89.200	antes de iniciar manejo	1	\$89.200

Ac Varicela IgM	19976	\$46.200	antes de iniciar manejo	1	\$46.200
Ac Varicela IgG	19976	\$46.200	antes de iniciar manejo	1	\$46.200
Ac Herpes I IgM	19563	\$93.000	antes de iniciar manejo	1	\$93.000
Ac Herpes I IgG	19563	\$93.000	antes de iniciar manejo	1	\$93.000
Ac Herpes II IgM	19564	\$93.000	antes de iniciar manejo	1	\$93.000
Ac Herpes II IgG	19564	\$93.000	antes de iniciar manejo	1	\$93.000
Uroanálisis	19775	\$15.500	antes de iniciar manejo	1	\$15.500
VDRL	19886	\$15.500	antes de iniciar manejo	1	\$15.500
Rx de Tórax	21201	\$70.200	antes de iniciar manejo	1	\$70.200
Prueba de Mantoux (Tuberculina)	901404	\$4.675	antes de iniciar manejo	1	\$4.675
<b>Total</b>					<b>\$6.007.051</b>

### COSTOS DE CONTROL

Procedimiento	CUPS colombia	Costo unitario	frecuencia	#procedimientos al año	Costo total anual
Cita control neurología	890274	\$58.592	cada 4 meses	3	\$175.776
RMN cerebral	31302	\$2.012.200	anual	1	\$2.012.200
RMN de columna cervical	31302	\$2.012.200	anual	1	\$2.012.200
Alt	19067	\$165.000	anual	1	\$165.000
Ast	19067	\$165.000	anual	1	\$165.000
Creatinina	19290	\$14.000	anual	1	\$14.000
Cuadro hemático	19304	\$24.300	anual	1	\$24.300
<b>Total</b>					<b>\$4.568.476</b>