



**Costo-efectividad de Cladribina comparado con Ocrelizumab para el tratamiento de Esclerosis múltiple, fenotipo recaída remisión, desde la perspectiva de un asegurador del régimen contributivo en Colombia**

Edith Marcela Avendaño Delgado  
José Alejandro Giraldo Ramírez  
Lizeth Daniela Villaquirán Calvache

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

Jaime Alejandro Hincapié

Universidad de Antioquia  
Facultad de Ciencias Económicas  
Especialización en Evaluación Económica en Salud  
Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	(Avendaño, J.; Villaquirán, L. & Giraldo, 2022)
Referencia	Avendaño, E., Villaquirán, L.; & Giraldo, J. (2022). Costo efectividad de Cladribina comparado con Ocrelizumab para el tratamiento de Esclerosis múltiple, fenotipo recaída remisión, desde la perspectiva de un asegurador del régimen contributivo en Colombia. [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.

Grupo de Investigación Economía de la Salud.



**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Sergio Iván Restrepo Ochoa

**Jefe departamento:** Wilman Arturo Gómez Muñoz.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

### **Agradecimientos**

En primer lugar, queremos agradecer a nuestro asesor Dr. Jaime Alejandro Hincapié quien con sus conocimientos nos guio para el desarrollo de este trabajo y con su calidad humana nos animó a superar las dificultades presentadas durante el proceso.

Agradecemos a la Universidad de Antioquia y principalmente a la Facultad de Ciencias Económicas por el proceso de formación que nos brindaron y por acompañarnos durante todo el proceso.

Al neurólogo, Dr. Cristian Eduardo Navarro por su valiosa orientación y aportes para desarrollar nuestro trabajo.

Al profesor John Edison Betancur quien nos asesoró y acompañó durante el proceso de costeo y siempre estuvo dispuesto a apoyarnos en momentos de dudas.

---

## Tabla de contenido

Resumen .....	7
Abstract .....	8
Introducción .....	9
1. Objetivo general .....	11
2. Marco teórico .....	12
3. Metodología .....	15
3.1 Modelo de decisión .....	16
3.2 Paciente tipo.....	17
3.3 Supuestos del modelo .....	20
3.4 Insumos del modelo .....	20
3.5 Tasa de descuento .....	21
3.6 Probabilidades.....	21
3.7 Ponderaciones de utilidad. ....	23
3.8 Análisis de sensibilidad y regla de decisión .....	23
Referencias .....	28
Anexos.....	30

---

**Tabla de tablas**

Tabla 1 Pregunta PICOT .....	15
Tabla 2 Paciente tipo .....	17
Tabla 3 Costos Directos .....	21
Tabla 4 Probabilidades de transición de Esclerosis múltiple .....	22
Tabla 5 Probabilidades de permanecer en el mismo estadio bajo efecto de Cladribina .....	22
Tabla 6 Probabilidad de permanecer en el mismo estadio bajo efecto del ocrelizumab .....	22
Tabla 7 Análisis de decisión .....	24
Tabla 8 Microcosteo Cladribina .....	30
Tabla 9 Microcosteo Ocrelizumab .....	34

## Lista de Gráficos

Gráfico 1 Modelo de transición de enfermedad de Markov.....	19
Gráfico 2 Escala de discapacidad de Kurtzke .....	19
Gráfico 3 Diagrama de tornado .....	24

## Resumen

**Introducción:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Constituye unas de las causas más frecuentes de discapacidad neurológica en adultos jóvenes (entre los 18 y 35 años), en Colombia se presentan 7 casos por cada 100.000 habitantes, lo que significa que en el país habría poco más de 3.000 casos.

**Objetivo:** Estimar la costo efectividad de Cladribina comparado con ocrelizumab para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente desde la perspectiva del de un asegurador del régimen contributivo en Colombia.

**Metodología:** Evaluación económica completa de tipo costo-efectividad para comparar dos tratamientos para la Esclerosis múltiple fenotipo remitente recurrente (Cladribina y Ocrelizumab), a través de un modelo de Markov. Se consideró la perspectiva de un asegurador del régimen contributivo en Colombia. La medida de interés fue el cambio en la escalada de discapacidad (EDSS). Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos para valorar la incertidumbre. Se realizó Microcosteo desde la perspectiva de un asegurador de régimen contributivo en Colombia con inclusión de costos directos médicos y horizonte temporal de 7 años, además de una tasa de descuento del 5%.

**Resultados:** EL tratamiento con Ocrelizumab tuvo un costo de \$511.220.338,68 y una medida de efectividad de 6,9402 en un horizonte temporal de 7 años, mientras que Cladribina costó \$279.409.103,74 y tuvo una efectividad de 6,9676 en este mismo periodo de tiempo, siendo esta última, la alternativa dominante dentro del estudio.

**Conclusión** Este estudio demostró que, en un horizonte temporal de 7 años, Cladribina es una estrategia dominante frente a Ocrelizumab para el tratamiento de la Esclerosis múltiple remitente recurrente.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR); Costo-Efectividad; Medicamentos modificadores de la enfermedad; Cladribina; Ocrelizumab; Escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS).

---

## Abstract

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, chronic, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system (CNS). It is one of the most frequent causes of neurological disability in young adults (between 18 and 35 years old), in Colombia there are 7 cases per 100,000 inhabitants, which means that in the country there would be just over 3,000 cases.

**Objective:** To estimate the cost-utility of Cladribine compared to ocrelizumab for the treatment of patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the perspective of an insurer of the contributory regime in Colombia.

**Methods:** A complete cost-effectiveness economic evaluation is carried out to compare two treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis (Cladribine and Ocrelizumab), through a Markov model. The perspective of an insurer of the contributory regime in Colombia was considered. The measure of interest was the change in disability escalation (EDSS). Deterministic and probabilistic sensitivity analyzes were performed to assess uncertainty. Microcosting is carried out from the perspective of an insurer with a contributory regime in Colombia, including direct medical costs and a time horizon of 7 years, in addition to a 5% discount rate.

**Discussion:** Treatment with Ocrelizumab had a cost of \$511, 220,338.68 and an effectiveness measure of 6.9402 over a time horizon of 7 years, while Cladribine cost \$279, 409,103.74 and had an effectiveness of 6.9676 in this same time period, the latter being the dominant alternative within the study.

**Conclusion:** This study demonstrated that, over a 7-year time horizon, Cladribine is a dominant strategy versus Ocrelizumab for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis.

**Keywords:** Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS); Cost-effectiveness; Disease-modifying medications; Cladribine; Ocrelizumab; Kurtzke Extended Disability Scale (EDSS).



---

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), de causa desconocida y mecanismo autoinmune, en donde la inflamación y la neurodegeneración confluyen originando un trastorno de curso progresivo con un alto grado de discapacidad tanto física como cognitiva. (Pérez, 2019).

La EM es más frecuente en mujeres que en hombres, en una relación (1:3), su aparición predomina entre la tercera y cuarta década de la vida y constituye unas de las causas más frecuentes de discapacidad física de origen no traumático en adultos jóvenes (entre los 18 y 35 años), en varios países del mundo. (Miguez, 2020).

Según datos del Atlas de Esclerosis Múltiple, para el 2020 en el mundo habían cerca de 2.8 millones de personas afectadas (es decir 1 de cada 3.000 personas en el mundo viven con EM) y en los países de mayor prevalencia, hasta 1 de cada 300 personas tienen EM (Rico, 2021).

En Colombia se presentan 7 casos por cada 100.000 habitantes, lo que significa que en el país habría poco más de 3.000 casos para 2020 (Vivas, 2021).

De acuerdo con el tipo de presentación clínica, la esclerosis múltiple se clasifica en 4 fenotipos: Síndrome Clínico Aislado (CIS), Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (EMPP), Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (EMPS) y Esclerosis Múltiple Recaída Remisión (EMRR). Esta última, está presente en un 85%-90% de los pacientes y se caracteriza por recaídas claramente definidas, cuya remisión puede ser completa o parcial y donde entre cada una de las crisis se pueden presentar periodos de estabilización que van de días a años. (Arroyo, 2020).

Dependiendo del área comprometida y de la extensión, la esclerosis múltiple puede presentar variaciones en su presentación clínica, lo que puede confundirse con otras patologías (especialmente en sus etapas iniciales) y retrasar su diagnóstico entre 4 y 48 semanas. (Rodríguez, 2020). Es aquí, donde los criterios clínicos (como los criterios de McDonald por ejemplo) cobran vital importancia no sólo para la confirmación del diagnóstico sino para establecer la diseminación en el tiempo (Arroyo, 2020).

El pronóstico también varía, el 85% de los pacientes con Esclerosis Múltiple presentan recaídas y periodos de mejoría completa (sin secuelas), mientras que otros, pueden presentar un deterioro neurológico progresivo y/o discapacitante (Vivas, 2021).

El tratamiento de la EM dependerá del fenotipo y el objetivo es disminuir la actividad inflamatoria intentando retrasar la aparición de discapacidad. En la práctica habitual, como normal general, el manejo terapéutico se basa en un modelo de escalado terapéutico; es decir, iniciando con un fármaco de eficacia moderada de acuerdo con el perfil clínico y radiológico de la enfermedad y teniendo en cuenta la situación personal del paciente, para luego pasar a fármacos más potentes en caso de respuesta subóptima, minimizando de esta forma los efectos adversos. Sin embargo, muchos autores defienden un abordaje más agresivo, es decir, utilizando fármacos más activos en fases iniciales (inmunomoduladores en su mayoría), buscando que cuando la inflamación esté más controlada, se pueda iniciar un fármaco de eficacia moderada. (Álvarez, 2016).

La Cladribina y el Ocrelizumab, hacen parte de este grupo de medicamentos que permiten modular el sistema inmunitario. La Cladribina se administra de forma Oral, en tabletas de 10 o 20 mg a lo largo de 2 años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/Kg. El Ocrelizumab, se administra de forma Intravenosa, con una periodicidad semestral indefinida (en dosis de 300 – 600 mg). Cada Vial, contiene 300 mg/10 ml.

En Colombia los dos tratamientos se encuentran aprobados por el INVIMA, para cladribina el código ATC es L01BB04, forma farmacéutica oral, unidad de medida mg y valor por unidad \$ 955.120; para ocrelizumab el código ATC es L04AA36, forma farmacéutica Inyectable, unidad de medida mg y valor por unidad \$ \$ 54.151,15. Sin embargo, la Cladribina, es la tecnología más recientemente aprobada. Ambas tecnologías, requieren prescripción a través de la plataforma MIPRES, con recobros al sistema que pueden ir hasta de \$17 millones por vial. Este costo puede aumentar, teniendo en cuenta la posibilidad que tienen los pacientes de progresar en su discapacidad y de requerir tratamientos de mayor complejidad o costo. De esta manera, la esclerosis múltiple genera un alto impacto en el sistema de salud y puede conllevar a un alto costo social.

Según datos tomados del artículo Costos de la esclerosis múltiple en Colombia, a pesar de la baja prevalencia que tiene la esclerosis múltiple, representa casi el 10% del gasto colombiano en salud, seguido por cáncer de mama y VIH/sida. Entre los costos que tienen mayor impacto, se encuentran los costos directos (generados por uso de medicamentos modificadores de la enfermedad, medicamentos requeridos en las recaídas, estancias hospitalarias y paraclínicos, entre otros). (Sánchez, 2012).

En 2011 se realizó un estudio denominado “costos de la Esclerosis múltiple en Colombia”, en el cual se evaluaron más de 130 pacientes con diagnóstico confirmado de Esclerosis múltiple, de acuerdo a la escala de discapacidad: Expanded Disability Status Sclae (EDSS). Encontraron el mayor costo de atención en aquellos pacientes con limitaciones moderadas (EDSS 3 - 5.5) con cerca de 21.713 dólares americanos (USD) y en donde los tratamientos modificadores de la enfermedad constituían el 91,5% del costo anual medio (Romero, 2011).

Teniendo en cuenta que los tratamientos inmunomoduladores para EMRR como cladribina y ocrelizumab no están cubiertos por el plan de beneficios en salud en Colombia, su costo tiene un impacto importante en el sistema de salud, y consecuente con esto, el interés que ha generado en los especialistas con su aumento en la prescripción, surgió la necesidad de realizar este estudio que tiene como objetivo: Estimar la costo-efectividad de Cladribina comparado con ocrelizumab para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente desde la perspectiva del de un asegurador del régimen contributivo en Colombia.

### **1. Objetivo general**

Estimar la costo efectividad de Cladribina comparado con Ocrelizumab para el tratamiento de Esclerosis múltiple, fenotipo recaída remisión, desde la perspectiva de un asegurador del régimen contributivo en Colombia.

## 2. Marco teórico

Se realizó una revisión en bases de datos bibliográficas Pubmed, Cochrane, mediante los siguientes términos de búsqueda: Multiple Sclerosis AND relapse OR relapsing OR remission OR remitting, AND cladribine AND ocrelizumab AND cost effective OR economic evaluation OR cost-benefit analysis. En las revisiones, se incluyeron: metaanálisis, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, también se incluyeron evaluaciones económicas, algunas de ellas comparan de forma directa la costo efectividad o costo utilidad de la cladribina frente al ocrelizumab, otras comparan alguno de estos medicamento con otros medicamento modificadores de la enfermedad. Se incluyeron además los ensayos clínicos de Cladribina y ocrelizumab.

El estudio **Clarity**, es el primer ensayo clínico con Cladribina oral. Incluyó 1.326 pacientes con EMRR, aleatorizados en 3 brazos en una proporción 1:1:1 durante 96 semanas. Su objetivo fue la medición de Tasa Anualizada de Brotes (TAB) a las 96 semanas. El primer grupo, recibió cladribina en dosis acumulada de 3,5 mg/Kg en las semanas 1, 5, 48 y 52, seguidos de placebo. El segundo grupo, recibió cladribina en dosis acumulada de 5,25 mg/Kg en las semanas 1, 5, 9, 13, 48 y 52 y el tercer grupo placebo. Los resultados del estudio mostraron que en los pacientes que recibieron comprimidos de cladribina (ya sea 3,5 mg o 5,25 mg por kilogramo), hubo una tasa anualizada de recaída significativamente menor que en el grupo de placebo (0,14 y 0,15, respectivamente, vs. 0,33;  $P < 0.001$  para ambas comparaciones), una tasa libre de recaídas (79,7% y 78,9%, respectivamente, vs. 60,9%;  $P < 0,001$  para ambas comparaciones), un menor riesgo de progresión sostenida de la discapacidad a los 3 meses (cociente de riesgos instantáneos) para el grupo de 3,5 mg, 0,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48 a 0,93;  $P = 0,02$ ; y cociente de riesgos instantáneos para el grupo de 5,25 mg, 0,69; IC del 95%, 0,49 a 0,96;  $P = 0,03$ ), y las reducciones significativas en el recuento de lesiones cerebrales en la resonancia magnética (IRM). (Giovannoni, 2010)

Los resultados del estudio Clarity evidenciaron que los desenlaces clínicos fueron superiores en los dos brazos de cladribina, por lo tanto, se realizó una extensión del estudio; su objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con cladribina en un estudio de extensión de dos años. Un total de 806 paciente fueron asignados al tratamiento, donde fueron nuevamente aleatorizados y puestos en 2 grupos (uno con una dosis total de 3,5 mg/kg y otro con placebo) y los

del grupo placebo, pasaron a tomar 3,5 mg/kg de cladribina. Respecto a los resultados, la proporción de pacientes fuera de recaídas fue similar a la observada en el grupo original y los pacientes que habían iniciado en el brazo de placebo, mostraron una reducción significativa de la TAB (0,10 frente a 0,26), con una reducción relativa del 60,7% ( $p < 0,0001$ ). Por otro lado, el tratamiento con cladribina en CLARITY produjo mejoras en la eficacia que se mantuvieron en pacientes tratados con placebo en la Extensión; en pacientes tratados con cladribina 3,5 mg/kg en CLARITY, aproximadamente el 75% permaneció libre de recaídas cuando se administró placebo durante la extensión. (Giovannoni, 2018) de este estudio se obtuvo el valor de efectividad de Cladribina para realizar el análisis de datos (RR: 0,783)

El estudio ONWARD es un ensayo de fase 2 que evalúa la cladribina oral como terapia añadida a interferón  $\beta$ -1a subcutáneo (Rebif®), intramuscular (Avonex®) o interferón  $\beta$ -1b subcutáneo (Betaferon®) en pacientes con EMRR o EM secundaria progresiva clínicamente activa (brotes) durante un período de dos años. Los resultados de este estudio aún no se han publicado, pero datos preliminares indican un menor número medio de brotes en el grupo tratado con cladribina añadida respecto al placebo. (Cedeño, 2018)

El primer estudio de ocrelizumab fue “Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial”. Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con cuatro brazos de tratamiento 1:1:1:1, (dos de ocrelizumab, uno de interferón  $\beta$  y otro de placebo). El objetivo primario a seis meses fue la reducción del número de lesiones en resonancia. Los resultados encontrados en la semana 24, en el número de lesiones con realce de gadolinio fue un 89% (IC del 95%: 68-97;  $p < 0-0001$ ) menor en el grupo de 600 mg de ocrelizumab que en el grupo de placebo, y un 96% (89-99;  $p < 0-0001$ ) menor en el grupo de 2000 mg. Como objetivos secundarios se observaron diferencias en la tasa anualizada de brotes en ambas dosis de ocrelizumab frente a placebo, con una reducción del 80% y del 73%. (Kappos, 2011)

El programa se continuó a través de los estudios OPERA I/II, de idéntico diseño. Fueron dos ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, triple ciego, aleatorizados en proporción 1:1 durante dos años, se asignaron aleatoriamente 821 y 835 pacientes con esclerosis múltiple recidivante a recibir ocrelizumab intravenoso a una dosis de 600 mg cada 24 semanas o interferón beta-1a

subcutáneo a una dosis de 44 µg tres veces semanal durante 96 semanas. El criterio de valoración principal fue la tasa de recaída anualizada al cabo de 96 semanas. Entre los resultados encontrados se destacó que la tasa de recaída anualizada fue menor con ocrelizumab que con interferón beta-1a en el ensayo 1 (0,16 frente a 0,29; tasa un 46% menor con ocrelizumab;  $P < 0,001$ ) y en el ensayo 2 (0,16 frente a 0,29; tasa un 47% menor;  $P < 0,001$ ); el cambio en la puntuación del Compuesto Funcional de la Esclerosis Múltiple (una medida compuesta de la velocidad de la marcha, los movimientos de las extremidades superiores y la cognición), favoreció significativamente a ocrelizumab frente a interferón beta-1a en el ensayo 2 (0,28 frente a 0,17,  $p = 0,001$ ). 0,17,  $P = 0,004$ ). (Hauser, 2017)

En cuanto al perfil de seguridad de la cladribina, la mayoría de los efectos adversos en cada estudio se clasificaron como leves o moderados, y la mayoría ocurrieron con una frecuencia similar entre los grupos evaluados con excepción de la linfopenia, la cual fue mayor en los grupos tratados con cladribina. Entre los efectos adversos más comunes están cefaleas, náuseas, infecciones del tracto urinario y rinofaringitis. (Cedeño, 2018) De otro lado, frente al Ocrelizumab, los estudios mostraron una mayor predisposición a infecciones graves y oportunistas. (Robles, 2018)

El estudio “UK múltiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model” reporta una recopilación de datos prospectivos de clínicas en Canadá y Reino Unido, y mediante un enfoque analítico identificó una cohorte de historia natural más adecuada, la medida de resultado está clasificada con la puntuación de la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS). Cabe resaltar que esta nueva cohorte de EM no tratada de la Columbia Británica son unas covariables de referencia para el análisis de modelos de Markov con diferencial de grupo etario y permite cálculos de RSS y ajuste de precios. Las probabilidades de transición tomadas de este estudio serán detalladas en el siguiente apartado del estudio. (Palace, 2014)

Uno de los estudios incluidos es el “*Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiplesclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches*” su objetivo fue comparar la efectividad de Cladribina frente a otros

medicamentos modificadores de la enfermedad, entre ellos el ocrelizumab. De este estudio se obtuvo el valor de efectividad de ocrelizumab (RR 1,062)

En los estudios que evaluaban la costo efectividad de los tratamientos Cladribina y ocrelizumab se encuentra el A Model-Based Economic Evaluation of Cladribine Versus Alemtuzumab, Ocrelizumab and Natalizumab for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with High Disease Activity in Chile, desde una perspectiva del sector público. En este se utilizó un modelo de Markov para comparar los costos y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en un horizonte temporal de 45 años utilizando una tasa de descuento del 3 % para los costos y los resultados. La historia natural de la enfermedad se modeló en términos de progresión de la discapacidad de acuerdo con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Se utilizó un metaanálisis en red como fuente de efectividad comparativa para la progresión de la discapacidad y las tasas anuales de recaída. En comparación con natalizumab, la cladribina se asocia con costos incrementales y de QALY de US \$70.989 y 1.875, respectivamente. Ocrelizumab estuvo ampliamente dominado por cladribina y natalizumab, y alemtuzumab estuvo dominado por cladribina. Un análisis de escenario de un 10% de descuento no modificó sustancialmente los resultados, pero mostró una disminución en la ICER de cladribina versus natalizumab (ICER \$29,833/QALY). (Espinoza, 2021).

### 3. Metodología

Se realizó una evaluación económica de tipo Costo-efectividad, comparando el uso de Cladribina frente a Ocrelizumab, como estrategia de tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple fenotipo recaída remisión, usando la perspectiva de un asegurador del régimen contributivo y un horizonte temporal de 7 años.

*Tabla 1 Pregunta PICOT*

<b>Parámetro</b>	<b>Descripción</b>
P - Población	Pacientes con esclerosis múltiple fenotipo recaída remisión, mayores de 28 años.

I - Intervención	Uso de Cladribina (Administración vía oral, en 2 ciclos en total (1 cada año).
C -Comparador	Uso de Ocrelizumab (Administración endovenosa, semestral indefinida).
O-Desenlaces	Disminución en la frecuencia de recaídas y progresión, medidos frente a la escala de discapacidad EDSS).
T- Horizonte de Tiempo	7 años. Lo anterior, dado a que la literatura muestra una efectividad del tratamiento con Cladribina durante este tiempo y posterior a esta fecha el paciente debe escalar a otro medicamento.

Fuente: Elaboración propia

### ***3.1 Modelo de decisión***

La EM al ser una enfermedad crónica progresiva se requiere de un cálculo de probabilidades de transición de acuerdo con las intervenciones realizadas, como también, una comparación en términos de costo y efectividad.

Para identificar los costos a incluir en esta evaluación desde la perspectiva del asegurador, se realizó una revisión bibliográfica y dado a que no se encontraron estudios que evidenciaron el costo por estadío de un paciente, así como tampoco el costo promedio con el uso de las tecnologías objeto de estudio, se tomó como base la “Guía para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple del Hospital La Mancha (Centro de Alcázar de San Juan) y Hospital General de Tomellos, de 2019”, se validaron los protocolos de manejo de una EPS y de una IPS y se consultó con expertos clínicos la información, para detallar los servicios y medicamentos a tener en cuenta y se creó con ello un caso tipo. Se tuvieron en cuenta únicamente los costos médicos directos, entre los que se incluyeron: costos del tratamiento farmacológico, consultas ambulatorias para diagnóstico y seguimiento, procedimientos, laboratorio clínico y/o exámenes diagnósticos.



### 3.2 Paciente tipo

Para efectos del modelo, se define como paciente tipo, el paciente con las siguientes características:

*Tabla 2 Paciente tipo*

<b>Característica</b>	<b>Descripción</b>
Edad	Mayor de 28 Años
Peso	65 Kg
Comorbilidades asociadas	No
Presencia de secuelas	No
Presencia de reacciones adversas	No
Requerimiento de suplementos por discapacidad	No
Consultas Requeridas	Consulta especializada por Neurología Consulta de Psiquiatría. Neuropsicología.
Terapias	Terapia física integral. Terapia de lenguaje Integral. Terapia ocupacional. Terapia de rehabilitación cognitiva.
Exámenes de seguimiento	Resonancia magnética: - cerebral (simple y contrastada). - Torácica. - Cervical. exámenes de tamización: VIH, Hepatitis C, Hepatitis A, Tuberculosis, Varicela Zoster, Inmunoglobulina M,

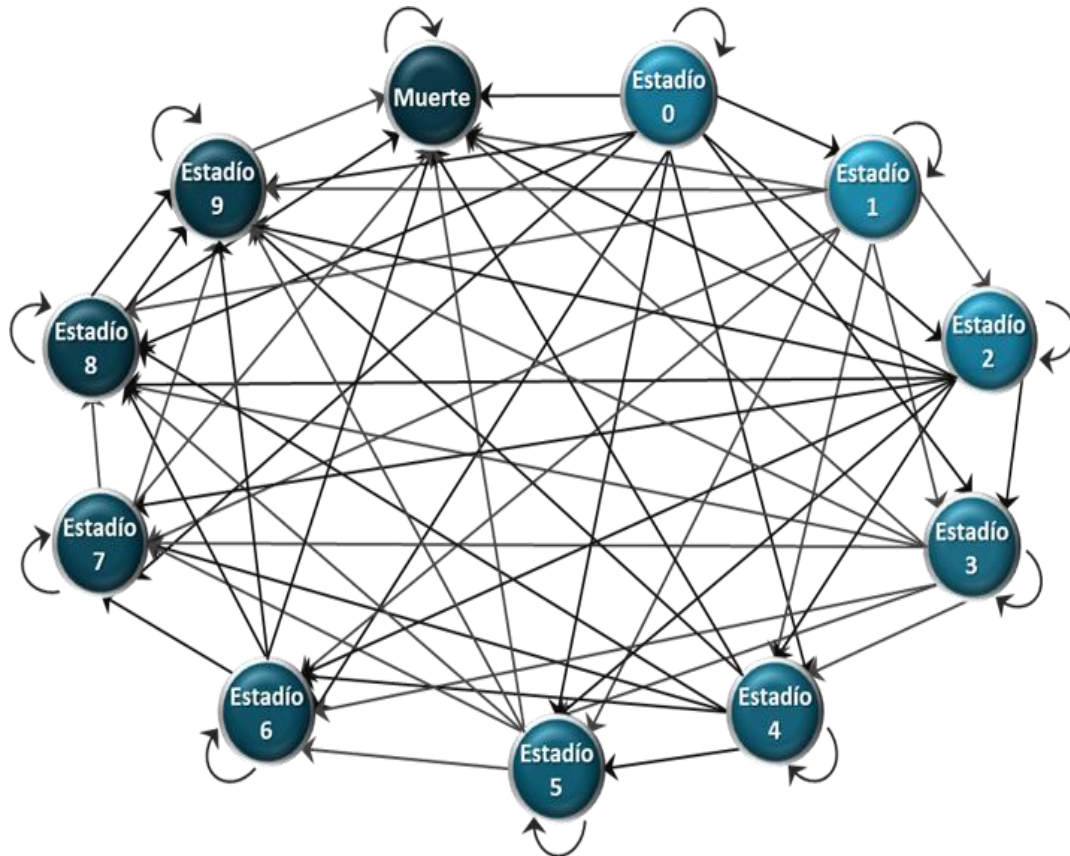
	Inmunoglobulina G, Uroanálisis, Perfil tiroideo, perfil lipídico, transaminasas, hemograma, Vitamina D.
Otros	Sala de infusión de medicamentos (para el caso de Ocrelizumab)

Fuente: Elaboración propia

Posteriormente y para el cálculo de las probabilidades de transitar de un estadio al otro, se tomó como referencia la probabilidad de transición entre estadios de discapacidad, de acuerdo a la historia natural de la enfermedad en pacientes mayores de 28 años, del modelo de transición del estudio británico: “UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model”. A continuación, se multiplicó dicha probabilidad, por el RR de efectividad con el uso de cada una de las alternativas del estudio, partiendo del supuesto que los pacientes permanecen en el mismo estadio o progresan, pero que no se devuelven o mejoran, debido a que la información de los estudios clínicos disponible está en función de la probabilidad de progresión.

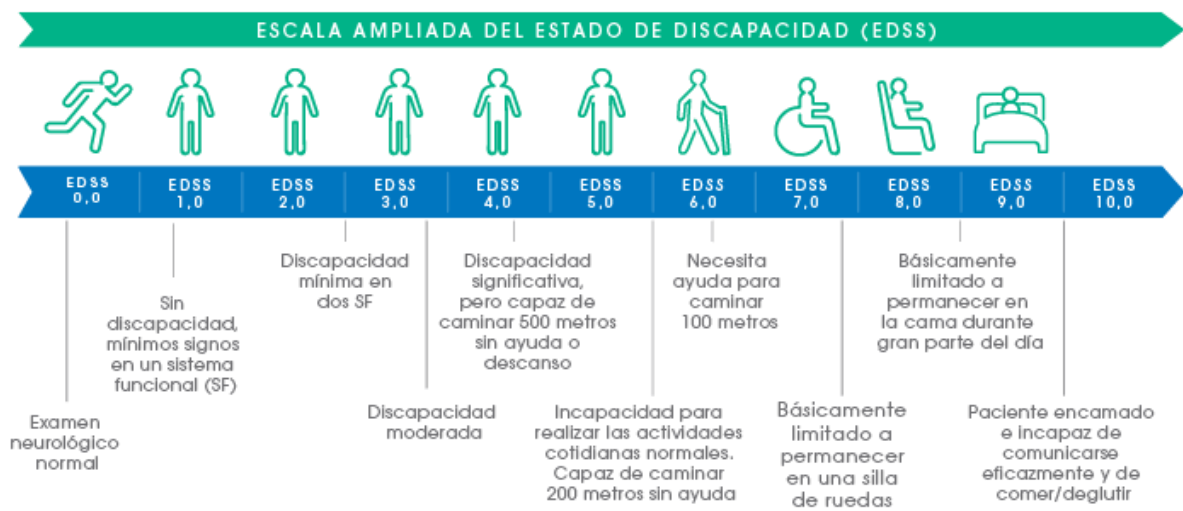
Por último, se usó un modelo de Markov (Ver figura 1), para evaluar la costo-efectividad de las dos alternativas, bajo la simulación de 1.000 pacientes. Dentro de las herramientas para evaluar la efectividad se encuentra la Escala del Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke o EDSS, la cual está compuesta por 10 estadios, donde los estados de 0 a 9 corresponden a las escalas de discapacidad y el estado 10 a un estado absorbente o muerte. (Ver figura 2).

Gráfico 1 Modelo de transición de enfermedad de Markov



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2 Escala de discapacidad de Kurtzke



Fuente: Crespo, E. (2017). Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Disponible en: [edgardjaviercrespo.blogspot.com](http://edgardjaviercrespo.blogspot.com)

### ***3.3 Supuestos del modelo***

- Los pacientes pueden progresar en discapacidad de un estadio a otro más avanzado del EDSS, más no presentar mejoría.
- Los pacientes no tienen comorbilidades asociadas.
- El tiempo para transitar entre un estadio y otro es de 1 año.
- Se estima la eficacia de cada medicamento de forma separada, teniendo en cuenta que no existen estudios completos que permitan comparar las mismas de manera directa.
- Los costos para ambas moléculas sólo incluyen el promedio de los costos directos. Lo anterior teniendo en cuenta a que no se encontraron estudios que evidenciaron los costos derivados de efectos secundarios por el uso de medicamentos, de discapacidad, así como tampoco los costos por complicaciones al transitar entre un estadio y otro.

### **3.4 Insumos del modelo**

#### ***Costos***

Se efectuó un microcosteo desde la perspectiva del Asegurador. Se tuvieron en cuenta únicamente los costos médicos directos, incluyendo tratamiento farmacológico, consultas ambulatorias para diagnóstico y seguimiento, laboratorio clínico y/o exámenes diagnósticos. Debido a la perspectiva de este estudio, no se incluyeron los costos directos no médicos, ni los costos indirectos.

Para efectos del proceso de identificación y cuantificación se empleó el caso tipo el cual fue construido con un neurólogo, previa revisión de guías, protocolos, registros clínicos. (Descrito en el anterior apartado)

Para la valoración se empleó el estudio de suficiencia de la UPC del año 2021 y para los medicamentos se utilizó los reportes SISMED de 2021. Finalmente, el costo se estimó como la sumatoria de las consultas, interconsulta, ayudas diagnósticas, medicamentos. Para efectos de estimación de costos mínimos y máximos se empleó una variación del costo medio del -25% y +25% para posterior análisis de sensibilidad (Ver tabla 3).

*Tabla 3 Costos Directos*

<b>Cladribina</b>				<b>Ocrelizumab</b>			
	<b>Costo Minimo</b>	<b>Costo Medio</b>	<b>Costo maximo</b>		<b>Costo Minimo</b>	<b>Costo Medio</b>	<b>Costo maximo</b>
<b>Consultas</b>	\$ 3.699.954	\$ 4.933.272	\$ 6.166.590	<b>Consultas</b>	\$ 3.699.954	\$ 4.933.272	\$ 6.166.590
<b>Apoyo Dx</b>	\$ 2.019.376	\$ 2.692.501	\$ 3.365.626	<b>Apoyo Dx</b>	\$ 2.339.279	\$ 3.119.039	\$ 3.898.799
<b>Tratamientos</b>	\$ 114.614.400	\$ 85.960.800	\$ 143.268.000	<b>Tratamientos</b>	\$ 48.736.035	\$ 64.981.380	\$ 81.226.725
<b>Procedimiento</b>	\$ -	\$ -	\$ -	<b>Procedimientos</b>	\$ 115.209	\$ 153.612	\$ 192.015
<b>Costo total</b>	\$ 120.333.730	\$ 93.586.573	\$ 152.800.216	<b>Costo total</b>	\$ 54.890.477	\$ 73.187.303	\$ 91.484.129

Fuente: Elaboración propia

### **3.5 Tasa de descuento**

La Tasa de descuento será del 5% tanto a los costos como a los desenlaces en salud; siguiendo las recomendaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **3.6 Probabilidades**

Para obtener las probabilidades, se tomó como base el estudio “UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model”, en el cual se establecieron probabilidades para transitar de un estadio al otro de acuerdo a la historia natural de la enfermedad. Las probabilidades de permanecer en un estadio o cambiar a otro estadio mayor, fueron multiplicadas por el RR de cladribina de esta forma se obtuvo la probabilidad de transición entre estadios con el uso de cladribina. Para calcular la probabilidad de transición con el uso de ocrelizumab, se tomaron los datos de probabilidad de transición con el uso de cladribina y se multiplicaron por el RR efectividad de ocrelizumab.

A continuación, se presentan las tablas sobre las que se realizaron los cálculos.

*Tabla 4 Probabilidades de transición de Esclerosis múltiple*

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Muerte
0	0.69537	0.20294	0.07251	0.02170	0.00422	0.00137	0.00175	0.00011	0.00003	0.00000	0.00000
1	0.05826	0.69501	0.15783	0.06088	0.01638	0.00458	0.00643	0.00048	0.00013	0.00002	0.00000
2	0.01586	0.12133	0.60789	0.16796	0.04458	0.01849	0.02159	0.00174	0.00052	0.00004	0.00000
3	0.00594	0.04960	0.12006	0.54422	0.09109	0.05845	0.11649	0.01030	0.00355	0.0003	0.00000
4	0.00165	0.02214	0.06660	0.11519	0.48935	0.10388	0.16811	0.02580	0.00671	0.00057	0.02000
5	0.00052	0.00533	0.02942	0.05866	0.08736	0.48695	0.27310	0.03880	0.01883	0.00103	0.02000
6	0.00012	0.00133	0.00444	0.02497	0.03069	0.04080	0.74069	0.10897	0.04377	0.00422	0.03860
7	0.00001	0.00015	0.00052	0.00247	0.00727	0.00385	0.11684	0.69269	0.16061	0.01559	0.04760
8	0.00000	0.00001	0.00004	0.00029	0.00055	0.00050	0.01881	0.05574	0.9034	0.02066	0.22170
9	0.00000	0.00000	0.00000	0.00002	0.00004	0.00003	0.00176	0.00568	0.17414	0.81833	0.6074

Fuente: Palace, J; et al. (2014). UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. Londres: BMJ Open: 4(4)

*Tabla 5 Probabilidades de permanecer en el mismo estadio bajo efecto de Cladribina*

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Muerte
0	0.76147	0.15890	0.05678	0.01699	0.00330	0.00107	0.00137	0.00009	0.00002	0.00000	0.00000
1	0.00000	0.80681	0.12358	0.04767	0.01283	0.00359	0.00503	0.00038	0.00010	0.00002	0.00000
2	0.00000	0.00000	0.80040	0.13151	0.03491	0.01448	0.01690	0.00136	0.00041	0.00003	0.00000
3	0.00000	0.00000	0.00000	0.78062	0.07132	0.04577	0.09121	0.00806	0.00278	0.00023	0.00000
4	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.74113	0.08134	0.13163	0.02020	0.00525	0.00045	0.02000
5	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.72023	0.21384	0.03038	0.01474	0.00081	0.02000
6	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.83850	0.08532	0.03427	0.00330	0.03860
7	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.81444	0.12576	0.01221	0.04760
8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.76212	0.01618	0.22170
9	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.39260	0.6074

Fuente: Elaboración propia

*Tabla 6 Probabilidad de permanecer en el mismo estadio bajo efecto del ocrelizumab*

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	muerte
0	0.67648	0.21552	0.07701	0.02305	0.00448	0.00186	0.00145	0.00012	0.00003	0.00000	0.00000
1	0.00000	0.73797	0.16762	0.06465	0.01740	0.00486	0.00683	0.00051	0.00014	0.00002	0.00000
2	0.00000	0.00000	0.72927	0.17837	0.04734	0.01964	0.02293	0.00185	0.00004	0.00055	0.00000
3	0.00000	0.00000	0.00000	0.70245	0.09674	0.06207	0.12371	0.01094	0.00377	0.00032	0.00000
4	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.65602	0.11032	0.17853	0.02740	0.00713	0.00061	0.02124
5	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.62767	0.29003	0.04121	0.02000	0.00109	0.02124
6	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.79471	0.11573	0.04648	0.00448	0.04099
7	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.76528	0.17057	0.01656	0.05055
8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.75636	0.02194	0.23545
9	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.39260	0.64506

Fuente: Elaboración propia

### **3.7 Ponderaciones de utilidad.**

Los valores de efectividad fueron tomados del estudio Clarity y del estudio *Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiplesclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches*” Para el análisis de los datos, el 1 representa los pacientes vivos y 0 corresponde a los pacientes fallecidos.

### **3.8 Análisis de sensibilidad y regla de decisión**

Para evaluar la incertidumbre se realizarán análisis de sensibilidad determinísticos: Por medio de análisis univariado tomando como variable la probabilidad de estar en EDSS 6 y permanecer en este EDSS con cladribina. Se realizó un gráfico de tornado con los precios de cada uno de los medicamentos según el año de tratamiento. No se realizó el gráfico de umbral ya que se encontró que una de las tecnologías era dominante.

## **4. Resultados**

Se realizó una evaluación de costo efectividad, comparando dos alternativas para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple, fenotipo recaída remisión: Cladribina Vs Ocrelizumab. De este ejercicio, se obtuvo que por cada paciente y para un horizonte de 7 años, la Cladribina mostraba un costo promedio de \$ 279.409.103,74 y una efectividad de 6,9676, en comparación con Ocrelizumab, que tuvo un costo promedio de \$ 511.220.338,68 y una efectividad de 6,9402.

Con relación al costo incremental, los resultados sugieren que la Cladribina tiene menor costo frente a Ocrelizumab, con un valor de \$231.811.234,94 y una efectividad 0,02741. Estos resultados, convierten a la Cladribina en la alternativa **dominante**. (Tabla 8).

De acuerdo con el análisis se puede inferir, por regla de decisión, que la Cladribina es más económica y efectiva frente al Ocrelizumab, con un diferencial en costos de \$231.811.234 para un periodo de tiempo de 7 años. (Tabla 8).

Tabla 7 Análisis de decisión

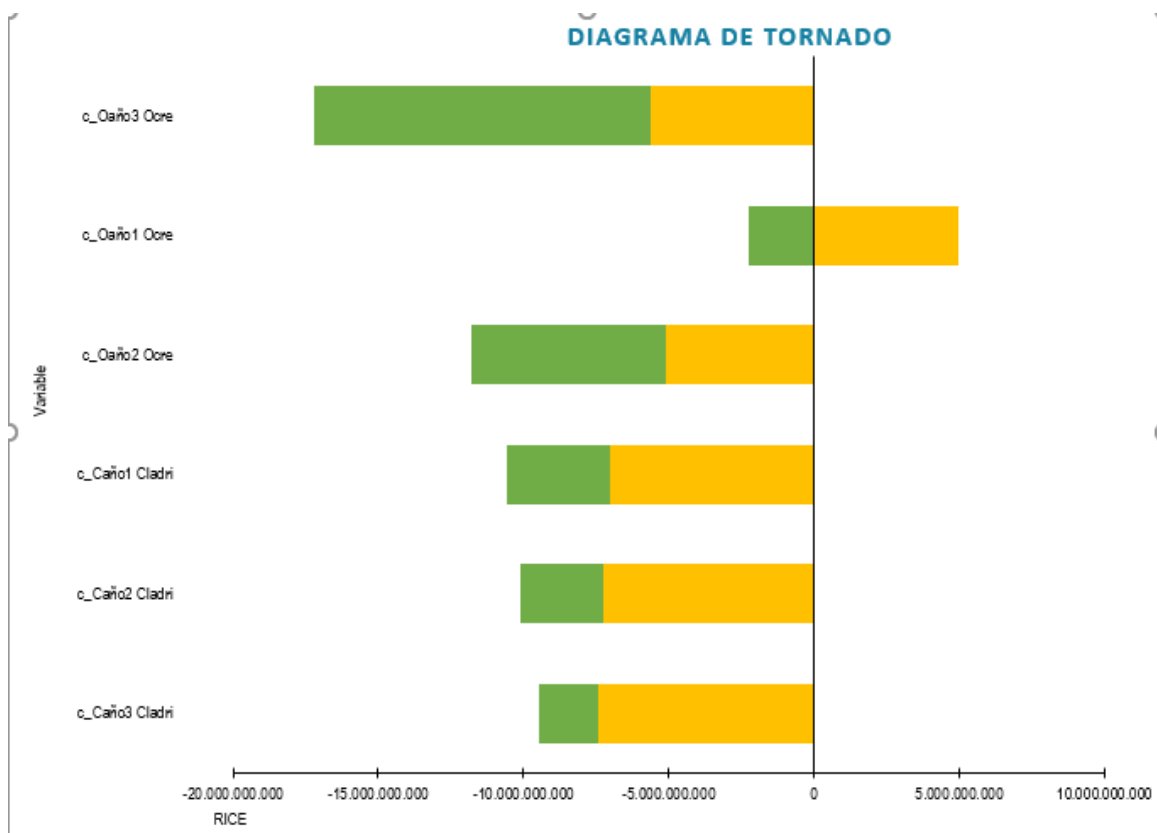
Alternativas	Efectividad Esperada	Efectividad Incremental	Costos Esperados	Costo Incremental	RICE
Ocrelizumab	6.9402	-0.02741	\$ 511.220.338.68	\$ 231.811.234.94	-\$ 8.457.599.518.80
Cladribina	6.9676		\$ 279.409.103.74		

Fuente: Elaboración propia

Al realizar el análisis determinístico y de acuerdo con el diagrama de tornado que se presenta a continuación, podemos evidenciar que la variable que aporta mayor sensibilidad es la del costo para el año 3 del Ocrelizumab, ya que incrementa la RICE (lo anterior, porque el costo del rubro medicamentos para el tercer año es mucho mayor con ocrelizumab con respecto a la cladribina). (Ver figura 3)

En cuanto a la variable del costo del ocrelizumab del año 1, se evidencia que, al usar el valor máximo para el Ocrelizumab, disminuye la RICE, esto puede estar asociado, a que el costo del ocrelizumab durante el primer año es mayor que en los siguientes.

Gráfico 3 Diagrama de tornado



Fuente: Elaboración propia



## 5. Discusión

La EM constituye una enfermedad con baja prevalencia en Colombia, pero contrario a esto, representa el 10% del gasto en Salud. Dentro de los protocolos de tratamiento para EM se establece que el uso de inmunomoduladores favorece el control de la enfermedad de forma rápida y reduce las complicaciones, pero su alto costo motiva al sistema de salud a buscar alternativas costo efectivas.

Para este análisis, se realizó una evaluación económica de costo efectividad, que tuvo como base un modelo de Markov, buscando comparar los costos directos por cada ciclo de tratamiento derivados de la administración de cladribina a una población simulada vs los costos directos con ocrelizumab en el manejo de EMRR. En este estudio, se tuvieron en cuenta diferencias en la dosificación y periodicidad. Para evaluar la efectividad de cada tratamiento se tomó como base las probabilidades de transición entre estadios del estudio “UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model” Estas probabilidades fueron multiplicadas por el RR de Cladribina y ocrelizumab tomados de la literatura. Al analizar los resultados se encontró que la cladribina es dominante tanto en costos como en efectividad.

De la literatura revisada se encontraron dos estudio que comparan la costo efectividad de ocrelizumab con cladribina, el primero es un estudio Chileno donde utilizó un metaanálisis en red como fuente de efectividad comparativa para la progresión de la discapacidad y las tasas anuales de recaída, este estudio dio como resultado que ocrelizumab estuvo ampliamente dominado por cladribina, presentado ventajas en términos de AVAC, reducción de las recaídas frente a los comparadores y una pérdida evitadas de QALY de aproximadamente el 70%. Cabe resaltar que este estudio presenta un sesgo dado que tomó la misma eficacia para las dos moléculas.

El segundo estudio comparó la efectividad de cladribina frente a otros tratamientos modificadores de la enfermedad “*Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches*”, dio como resultado que la cladribina comparado con los demás medicamentos inmunomoduladores de alta efectividad (Natalizumab, Ocrelizumab, Fingolimod) tiene mayor efectividad, mientras que frente a alemtuzumab los resultados arrojados indican que Cladribina

tiene una efectividad comparativa con Alemtuzumab sin que ninguna de las terapias domine estadísticamente.

Los resultados encontrados en este estudio son consistentes con los encontrados en la literatura, donde se evidenció la dominancia de cladribina; cabe resaltar que un factor clave de este modelo son los costos de adquisición del medicamento debido a que durante el horizonte temporal (7 años), el grupo de pacientes con cladribina reciben tratamiento cada año por 2 años, y los que reciben ocrelizumab requieren aplicaciones cada semestre durante todo el lapso de tratamiento.

Con relación al horizonte temporal de 7 años, se tomó como evidencia de respaldo el estudio clarity extendido donde se encontraron resultados de efectividad con el tratamiento de cladribina en este periodo de tiempo, a diferencia de ocrelizumab donde el tratamiento no tiene un límite de tiempo ni de dosis, este solo se suspende en caso de reacciones adversas graves o en caso de presentarse un fallo terapéutico.

Una limitación de este estudio es la escasa evidencia en la comparación directa de las dos moléculas en términos de efectividad, por lo que se recurrió a extraer estos parámetros de diferentes estudios y realizar los cálculos tomando como base el RR.

Otro aspecto para considerar es que se partió del supuesto que los pacientes dentro de la escala de discapacidad no presentan mejoría, sino que sólo pueden permanecer en el mismo estadio o progresar, lo que puede afectar el resultado de los costos. Adicionalmente, para el cálculo de los costos, sólo se incluyeron costos directos y no se consideraron los costos derivados por complicaciones, comorbilidades asociadas, discapacidad o efectos secundarios. También, es importante mencionar, que no existen estudios que permitan tener una idea de los costos por estadio, y en Colombia tampoco se cuenta con estudios que sugieren un costo promedio por estadio de discapacidad de estos pacientes, de ahí surgió la necesidad de crear para los cálculos del modelo.

Esto sugiere que de realizar otras evaluaciones económicas para esclerosis múltiple, se incluyan todos los costos asociados, no solo los directos, existe la posibilidad de tener resultados diferentes en términos de costo efectividad.

Por último, al analizar los resultados de la evaluación, evidenciamos que una de las variables de mayor impacto sobre el costo, está dado por el valor que implica la administración del Ocrelizumab, principalmente para el primer año.

## **6. Conclusión**

De acuerdo con los resultados de la evaluación de costo efectividad del uso de Ocrelizumab Vs Cladribina, para el control de progresión de la enfermedad en pacientes con Esclerosis múltiple fenotipo recaída remisión y la disminución de frecuencia de recaídas frente a la escala de discapacidad, se sugiere que la Cladribina es una alternativa dominante.

## Referencias

- Perez, N. et al. (2007). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Madrid: Revista de neurología. 69(1).
- Miguez, J. et al. (2020). Aspectos clínicos y demográficos de los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva en Argentina. Buenos Aires: Rev. Medicina. 80(6). ISSN 1669-9106.
- Rico, S. (2021). Así está el panorama global de la esclerosis múltiple. Disponible en: <https://docs.google.com/document/d/1cMdFUH8xvn-M-EevIMzBTyGicF189kzY/edit#>. Acceso: 07 de junio de 2022.
- Vivas, M. (2021). Esclerosis múltiple, la enfermedad huérfana con más pacientes en Colombia. Disponible en: <https://consultorsalud.com/esclerosis-multiple-la-enfermedad-huerfana/>. Acceso: 15 de noviembre de 2021.
- Arroyo, R. (2020). Tipos de esclerosis múltiple. Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/tipos-de-esclerosis-multiple/>. Acceso: 20 de junio de 2022.
- Rodríguez, J. et al. Evaluación económica de alemtuzumab comparado con natalizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple remitente recurrente en Colombia [Trabajo de grado]. Bogotá: Universidad Javeriana; 2020. Disponible en: [https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/51870/MESSINA\\_Trabajo%20de%20grado.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/51870/MESSINA_Trabajo%20de%20grado.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Álvarez, J; et al. (2016). Monografías de esclerosis múltiple. Disponible en: [http://monografiasesclerosismultiple.com/archivos/21.EM\\_XXI.pdf](http://monografiasesclerosismultiple.com/archivos/21.EM_XXI.pdf). Acceso: 20 de junio de 2022.
- Sánchez, J. (2012). Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. Disponible en: <https://www.acnweb.org/es/acta-neurologica/volumen-28-2012/124-volumen-28-no-1-marzo-de-2012/650-costos-de-la-esclerosis-multiple-en-colombia.html>. Acceso: 20 de junio de 2022.
- Romero, M; et al. (2011). Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511014392>. Acceso: 20 de junio de 2022.
- Giovannoni, G; eta al. (2010). A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. Massachusetts: N Engl J Med. 362(5).
- Giovannoni G; et al. (2018). Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Londres: Mult 24(12):1594-1604.

- 
- Robles, R. y T, R (2018). Cladribina en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente. Madrid: Rev Neurol. 67 (09):343-354
- Kappos, L; et al. (2011). Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Londres: Lancet. 378(9805).
- Hauser, S; et al, (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. Londres: N Engl J Med. 376(3).
- Palace, J; et al. (2014). UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. Londres: BMJ Open: 4(4).
- Espinoza, M; et al. (2021). A Model-Based Economic Evaluation of Cladribine Versus Alemtuzumab, Ocrelizumab and Natalizumab for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with High Disease Activity in Chile. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224114/>. Acceso: 12 de marzo de 2022.

## Anexos

Tabla 8 Microcosteo Cladribina

Tecnología para la que aplica: Cladribina										
Grupo	Nombre del costo directo	CUPS/CUMS	Frecuencia (para 2 años)	Total para el periodo evaluado	Costo Individual	Costo Medio	Costo Minimo	Costo maximo	% del costo en el grupo	% del costo, sobre el total
Consultas	Consulta de primera vez por Neurología	890274	1 Vez	1	\$ 51.007	\$ 51.007	\$ 38.255	\$ 63.759	1%	0,04%
	Consulta de control por Neurología	890374	1 consulta cada 4 meses	3	\$ 39.075	\$ 117.225	\$ 87.919	\$ 146.531	2%	0,10%
	Consulta de primera vez por especialista en Psiquiatría	890284	1 Vez	1	\$ 57.650	\$ 57.650	\$ 43.238	\$ 72.063	1%	0,05%
	Consulta de control o seguimiento por Psiquiatría	890384	1 consulta cada 4 meses	3	\$ 35.433	\$ 106.299	\$ 79.724	\$ 132.874	2%	0,09%
	Consulta de primera vez, por Medicina General	890203	1 Vez	1	\$ 20.335	\$ 20.335	\$ 15.251	\$ 25.419	0%	0,02%
	Consulta de control o seguimiento por Medicina General	890301	1 consulta cada 4 meses	3	\$ 19.062	\$ 57.186	\$ 42.890	\$ 71.483	14%	0,05%
	Consulta con neuropsicologia	890297	1 consulta cada 6 meses	2	\$ 49.567	\$ 99.134	\$ 74.351	\$ 123.918	19%	0,08%
	Terapia de rehabilitación cognitiva	944301	1 cada 3 meses	4	\$ 250.288	\$ 1.001.152	\$ 750.864	\$ 1.251.440	69%	0,82%

	Terapia fisica integral	931001	1 cada semana	52	\$ 25.746	\$ 1.338.792	\$ 1.004.094	\$ 1.673.490	50%	1,10%
	Terapia del lenguaje integral	937000	1 cada semana	52	\$ 33.516	\$ 1.742.832	\$ 1.307.124	\$ 2.178.540	40%	1,43%
	Terapia ocupacional	938303	1 cada 3 meses	4	\$ 85.415	\$ 341.660	\$ 256.245	\$ 427.075	7%	0,28%
Imágenes Diagnósticas	Resonancia magnética de cerebro	883101	1 cada año	1	\$ 359.338	\$ 359.338	\$ 269.504	\$ 449.173	7%	0,29%
	Resonancia magnética de columna cervical	883210	1 cada año	1	\$ 304.387	\$ 304.387	\$ 228.290	\$ 380.484	6%	0,25%
	Resonancia magnética de columna cervical con contraste	883211	1 cada año	1	\$ 478.395	\$ 478.395	\$ 358.796	\$ 597.994	9%	0,39%
	Resonancia magnética de columna torácica	883220	1 cada año	1	\$ 312.713	\$ 312.713	\$ 234.535	\$ 390.891	6%	0,26%
	Resonancia magnética de columna torácica con contraste	883221	1 cada año	1	\$ 468.934	\$ 468.934	\$ 351.701	\$ 586.168	79%	0,38%
	Radiografía de tórax (p.a. o a.p. y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral)	871121	1 cada año	1	\$ 34.180	\$ 34.180	\$ 25.635	\$ 42.725	22%	0,03%
Exámenes o pruebas de laboratorio	Treponema pallidum ANTICUERPOS (PRUEBA TREPONEMICA) MANUAL O SEMIAUTOMATIZADA O AUTOMATIZADA	906039	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 37.366	\$ 37.366	\$ 28.025	\$ 46.708	5%	0,03%
	Tuberculina prueba [de mantoux]	860205	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 49.606	\$ 49.606	\$ 37.205	\$ 62.008	7%	0,04%

	Virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 anticuerpos	906249	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 35.654	\$ 35.654	\$ 26.741	\$ 44.568	5%	0,03%
	Hepatitis c anticuerpo semiautomatizado o automatizado	906225	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 48.837	\$ 48.837	\$ 36.628	\$ 61.046	7%	0,04%
	Hepatitis b anticuerpos central totales [anticore hbc] semiautomatizado o automatizado	906221	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 36.411	\$ 36.411	\$ 27.308	\$ 45.514	5%	0,03%
	Varicela zoster semiautomatizado o automatizado	906247	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 21.844	\$ 21.844	\$ 16.383	\$ 27.305	3%	0,02%
	INMUNOGLOBULINA M [Ig M] AUTOMATIZADO	906832	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 25.287	\$ 25.287	\$ 18.965	\$ 31.609	0%	0,02%
	INMUNOGLOBULINA G [Ig G] AUTOMATIZADO	906829	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 26.040	\$ 26.040	\$ 19.530	\$ 32.550	0%	0,02%
	Acido fólico [folatos] en suero	903105	Antes de cada tratamiento o. 1 Cada año	1	\$ 30.860	\$ 30.860	\$ 23.145	\$ 38.575	4%	0,03%
	Vitamina b12 [cianocobalamina]	903703	Antes de cada	1	\$ 50.194	\$ 50.194	\$ 37.646	\$ 62.743	7%	0,04%



			tratamiento. 1 Cada año							
	Hepatitis b anticuerpos [anti-hbs] manual	906262	Antes de cada tratamiento. 1 Cada año	1	\$ 79.977	\$ 79.977	\$ 59.983	\$ 99.971	11%	0,07%
	Hemograma iv (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	902210	4 veces año	4	\$ 15.538	\$ 62.152	\$ 46.614	\$ 77.690	8%	0,05%
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	Antes de cada control medico	3	\$ 5.450	\$ 16.350	\$ 12.263	\$ 20.438	2%	0,01%
	Vitamina d 125 dihidroxi [d2-d3] [calcifidol]	903707	2 veces año	2	\$ 106.988	\$ 213.976	\$ 160.482	\$ 267.470	29%	0,18%
Medicamentos	Cladribina, tableta 10 mg	20141389	1,75 mg/Kg, cada año	12	\$ 9.551.200	\$ 114.614.400	\$ 85.960.800	\$ 143.268.000	100%	93,76%
Procedimientos	No aplica	NA	NA	NA			\$ -	\$ -	100%	0,00%

Fuente: Elaboración propia

Tabla 9 Microcosteo Ocrelizumab

Tecnología para la que aplica: Ocrelizumab										
Grupo	Nombre del costo directo	CUPS/CUMS	Frecuencia (para 2 años)	Total para el periodo o evaluado	Costo Individual	Costo Medio	Costo Minimo	Costo maximo	% del costo en el grupo	% del costo, sobre el total
Consultas	Consulta de primera vez por Neurología	890274	1 Vez	1	\$ 51.007	\$ 51.007	\$ 38.255	\$ 63.759	1%	0,07%
	Consulta de control por Neurología	890374	1 consulta cada 4 meses	3	\$ 39.075	\$ 117.225	\$ 87.919	\$ 146.531	2%	0,16%
	Consulta de primera vez por especialista en Psiquiatría	890284	1 Vez	1	\$ 57.650	\$ 57.650	\$ 43.238	\$ 72.063	1%	0,08%
	Consulta de control o seguimiento por Psiquiatría	890384	1 consulta cada 4 meses	3	\$ 35.433	\$ 106.299	\$ 79.724	\$ 132.874	2%	0,15%
	Consulta de primerza vez, por Medicina General	890203	1 Vez	1	\$ 20.335	\$ 20.335	\$ 15.251	\$ 25.419	0%	0,03%
	Consulta de control o seguimiento por Medicina General	890301	1 consulta cada 4 meses	3	\$ 19.062	\$ 57.186	\$ 42.890	\$ 71.483	14%	0,08%
	Consulta con neuropsicología	940701	2 consultas años	2	\$ 49.567	\$ 99.134	\$ 74.351	\$ 123.918	19%	0,14%
	Terapia de rehabilitacion cognitiva	944301	1 cada 3 meses	4	\$ 250.288	\$ 1.001.152	\$ 750.864	\$ 1.251.440	69%	1,37%
	Terapia fisica integral	931001	1 terapias por semana	52	\$ 25.746	\$ 1.338.792	\$ 1.004.094	\$ 1.673.490	50%	1,83%
	Terapia del lenguaje integral	937202	1 terapias por semana	52	\$ 33.516	\$ 1.742.832	\$ 1.307.124	\$ 2.178.540	40%	2,38%

	Terapia ocupacional	938303	1 terapias por semana	4	\$ 85.415	\$ 341.660	\$ 256.245	\$ 427.075	7%	0,47%
Imágenes Diagnósticas	Resonancia magnética de cerebro	883101	1 cada año	1	\$ 359.338	\$ 359.338	\$ 269.504	\$ 449.173	18%	0,49%
	Resonancia magnética de columna cervical	883210	1 cada año	1	\$ 304.387	\$ 304.387	\$ 228.290	\$ 380.484	18%	0,42%
	Resonancia magnética de columna cervical con contraste	883211	1 cada año	1	\$ 478.395	\$ 478.395	\$ 358.796	\$ 597.994	24%	0,65%
	Resonancia magnética de columna torácica	883220	1 cada año	1	\$ 312.713	\$ 312.713	\$ 234.535	\$ 390.891	19%	0,43%
	Resonancia magnética de columna torácica con contraste	883221	1 cada año	1	\$ 468.934	\$ 468.934	\$ 351.701	\$ 586.168	24%	0,64%
	Radiografía de tórax (p.a. o a.p. y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral)	871121	1 cada año	1	\$ 34.180	\$ 34.180	\$ 25.635	\$ 42.725	2%	0,05%
Exámenes o pruebas de laboratorio	Treponema pallidum ANTICUERPOS (PRUEBA TREPONEMICA) MANUAL O SEMIAUTOMATIZADA O AUTOMATIZADA	906039	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 37.366	\$ 74.732	\$ 56.049	\$ 93.415	6%	0,10%
	Tuberculina prueba [de mantoux]	860205	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 49.606	\$ 99.212	\$ 74.409	\$ 124.015	9%	0,14%
	Virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 anticuerpos	906249	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 35.654	\$ 71.308	\$ 53.481	\$ 89.135	6%	0,10%

Hepatitis c anticuerpo semiautomatizado o automatizado	906225	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 48.837	\$ 97.674	\$ 73.256	\$ 122.093	8%	0,13%
Hepatitis b anticuerpos central totales [anti-core hbc] semiautomatizado o automatizado	906221	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 36.411	\$ 72.822	\$ 54.617	\$ 91.028	6%	0,10%
Varicela zoster semiautomatizado o automatizado	906247	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 21.844	\$ 43.688	\$ 32.766	\$ 54.610	4%	0,06%
INMUNOGLOBULINA M [Ig M] AUTOMATIZADO	906832	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 25.287	\$ 50.574	\$ 37.931	\$ 63.218	0%	0,07%
INMUNOGLOBULINA G [Ig G] AUTOMATIZADO	906829	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 26.040	\$ 52.080	\$ 39.060	\$ 65.100	0%	0,07%
Acido fólico [folatos] en suero	903105	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 30.860	\$ 61.720	\$ 46.290	\$ 77.150	5%	0,08%
Vitamina b12 [cianocobalamina]	903703	Antes de cada tratamiento. 1 Cada 6 meses	2	\$ 50.194	\$ 100.388	\$ 75.291	\$ 125.485	9%	0,14%
Hepatitis b anticuerpos [anti-hbs] manual	906262	Antes de cada	2	\$ 79.977	\$ 159.954	\$ 119.966	\$ 199.943	14%	0,22%

			tratamiento. 1 Cada 6 meses							
	Hemograma iv (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	902210	Antes de cada control medico	3	\$ 15.538	\$ 46.614	\$ 34.961	\$ 58.268	4%	0,06%
	Creatinina en suero u otros fluidos	903895	Antes de cada control medico	3	\$ 5.450	\$ 16.350	\$ 12.263	\$ 20.438	1%	0,02%
	Vitamina d 125 dihidroxi [d2-d3] [calcifidol]	903707	2 veces año	2	\$ 106.988	\$ 213.976	\$ 160.482	\$ 267.470	18%	0,29%
Medicamentos	Ocrelizumab Solución concentrada para infusión, Amp 300 mg	2011537 4	600 mg, cada 6 meses	4	\$ 16.245.34 5	\$ 64.981.380, 00	\$ 48.736.035	\$ 81.226.725	100%	88,79%
Procedimientos	Sala para procedimientos mínimos	S22104	Para cada perfusión	4	\$ 38.403	\$ 153.612	\$ 115.209	\$ 192.015	100%	0,21%

Fuente: Elaboración propia