



Universidad Internacional de La Rioja  
Facultad de Empresa y Comunicación

Máster Universitario en Economía de la Salud

## Evaluación de Costo-Utilidad del Ublituximab para el manejo de la esclerosis múltiple en Colombia.

Trabajo fin de estudio presentado por:	Ana Milena Medina Medina
Tipo de trabajo:	Abierto
Individual/Grupal:	Individual
Director/a:	Sandra Gómez Fraga
Fecha:	18/09/2024

## Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central que conlleva un compromiso funcional importante y ataca a personas dentro del rango de vida laboralmente activa, esto representa un impacto importante en la economía del país. En Colombia hace parte de las enfermedades de alto costo, esto por los altos precios de las terapias modificadoras de la enfermedad. Se llevó a cabo un análisis de costo utilidad en el que se buscó identificar el impacto de la introducción del ublituximab. Se realizó un análisis de estados de transición tipo Markov usando la escala expandida de estado de discapacidad (EDSS), incluyendo costos manejados en Colombia para el 2024 y tasas de progresión y recaída de la enfermedad publicados en la literatura. Se encontró que para que el ublituximab resulte rentable frente a sus comparadores debe introducirse con un precio de comercialización 40,279% por debajo del precio actual del ocrelizumab.

**Palabras clave:** Costo utilidad, ublituximab, esclerosis múltiple

## Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system that entails significant functional compromise and attacks people within the range of active working life, this represents a significant impact on the country's economy. In Colombia it is part of the high-cost diseases, due to the high prices of disease-modifying therapies. A cost-utility analysis was carried out in which the impact of the introduction of ublituximab was identified. An analysis of Markov-type transition states was performed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS), including costs managed in Colombia by 2024 and rates of disease progression and relapse published in the literature. It was found that for ublituximab to be profitable against its comparators, it must be introduced with a marketing price 40,279% below the current price of ocrelizumab.

**Keywords:** Cost-utility, ublituximab, multiple sclerosis

## TABLA DE CONTENIDO

Tabla de Contenido.....	4
1. Introducción .....	8
1.1. Justificación.....	9
1.2. Planteamiento del problema .....	10
1.3. Objetivos .....	11
1.3.1. General .....	12
1.3.2. Específicos .....	12
2. Marco teórico.....	13
2.1. Generalidades de la esclerosis múltiple .....	13
2.2. Situación actual de la esclerosis múltiple .....	15
2.2.1. A nivel mundial .....	15
2.2.2. En Latinoamérica .....	16
2.2.3. En Colombia.....	17
2.3. Tratamiento actual de la esclerosis múltiple recurrente.....	18
2.3.1. Inmunomoduladores .....	19
2.3.2. Inmunosupresores sistémicos: .....	19
2.3.2. Inmunosupresores selectivos:.....	20
2.4. Seguimiento .....	22
3. Métodos .....	23
3.1. Enfoque metodológico.....	23
3.1.1 Tipo de estudio.....	23
3.1.2 Población de estudio .....	23
3.1.3 Entorno y ubicación.....	23
3.1.4 Comparadores.....	23

3.1.5	Perspectiva .....	24
3.1.6	Tipo de costes.....	24
3.1.7	Horizonte de tiempo .....	25
3.1.8	Tasa de descuento.....	25
3.1.9	Análisis de sensibilidad.....	25
3.1.10	Selección de resultados.....	25
3.1.11	Moneda, fecha de precio y conversión .....	26
3.2	Fuentes de información .....	26
3.2.1	Estrategia de búsqueda de información .....	26
3.2.2	Criterios de inclusión y de exclusión .....	27
3.3	Justificación y descripción del modelo .....	27
4.	Resultados .....	29
4.1.	Resultado de la revisión rápida.....	29
4.2.	Estimación de costos.....	30
4.3.	Estimación de resultados .....	31
4.4.	Construcción del modelo .....	32
4.5.	Análisis de costo-utilidad y sus escenarios .....	35
5.	Discusión .....	39
6.	Conclusiones.....	41
7.	Limitaciones y prospectiva .....	42
	Referencias bibliográficas.....	43
	Anexos .....	48
	Anexo 1. Escala Expandida de Estados de Discapacidad .....	48
	Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión rápida.....	49

## Índice de figuras

Figura 1. <i>Distribución mundial de la Esclerosis Múltiple 2023.</i> .....	15
Figura 2. <i>Diagrama PRISMA, resultados de la búsqueda de información</i> .....	29
Figura 3. <i>Modelo de estados de transición EDSS.</i> .....	33
Figura 4. <i>Costo utilidad 5 años- TME MS (2024)</i> .....	37
Figura 5. <i>Análisis de sensibilidad costo utilidad medio TME MS</i> .....	37
Figura 6. <i>Plano de Costo Utilidad Incremental, ublituximab vrs otras terapias</i> .....	38

## Índice de tablas

Tabla 1. <i>Prevalencia, incidencia y mortalidad estimada de esclerosis múltiple en Colombia..</i>	17
Tabla 2. <i>Costos de administración de las TME para MS. ....</i>	30
Tabla 3. <i>Costos de seguimiento en el tratamiento para RMS. ....</i>	31
Tabla 4. <i>Costo tratamiento de la recaída. ....</i>	31
Tabla 5. <i>Tasa de recaída, progresión de MS con cada TME. ....</i>	32
Tabla 6. <i>Utilidades por EDSS RMS.....</i>	32
Tabla 7. <i>Probabilidades de transición EDSS MS.....</i>	33
Tabla 8. <i>Recaídas y costos en 5 años cohorte simulada. ....</i>	34
Tabla 9. <i>Costos y utilidades cohorte simulada para cada TME, horizonte 5 años .....</i>	34
Tabla 10. <i>Costo utilidad TME RMS, frente a ublituximab. Escenario 1. ....</i>	35
Tabla 11. <i>Costo utilidad TME RMS, frente a ublituximab. Escenario 2. ....</i>	35
Tabla 12. <i>Costo utilidad TME RMS, frente a ublituximab. Escenario 3. ....</i>	36

## 1. Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis, y pérdida neuronal. La forma de presentación varía entre progresión o recaídas, y remisiones. El compromiso funcional puede variar desde muy poco hasta un nivel de evolución rápida y altamente incapacitante haciendo necesarios ajustes en el estilo de vida del paciente y su familia (Cree y cols., 2022) (Berkowitz, 2022).

Clínicamente se han descrito varios fenotipos de presentación, dentro de los que se encuentra:

- a. La esclerosis múltiple recidivante/remitente (RMS, *por sus siglas en inglés: relapsing or bout onset multiple sclerosis*) que engloba cerca del 90% de los casos iniciales, se caracteriza por presentar ataques discretos.
- b. La esclerosis múltiple progresiva primaria que es el fenotipo menos común (Cree y cols., 2022) (Berkowitz, 2022).
- c. Las crisis episódicas que se presentan como deficiencias neurológicas focales que aparecen repentinamente y evolucionan en el transcurso de horas a días para desaparecer por completo en semanas (Berkowitz, 2022).

Los síntomas iniciales que se han descrito son: pérdida sensitiva, neuritis óptica, debilidad, parestesias, diplopía, ataxia, vértigo, síntomas vesicales, signo de Lhermitte, dolor, demencia, pérdida visual, parálisis facial, impotencia, miocimia, epilepsia, caídas (Cree y cols., 2022).

En el diagnóstico de la esclerosis múltiple juegan un papel fundamental las imágenes del sistema nervioso central, ya que la enfermedad muestra lesiones características que permiten diferenciar si son agudas o crónicas. Las lesiones típicas en la imagen de resonancia magnética (MRI, de sus siglas en inglés *Magnetic Resonance Imaging*) son hiperintensidades en T2 ovoides que pueden llegar incluso a 3 mm, se orientan principalmente perpendicular a los ventrículos laterales y dentro del cuerpo calloso. También puede observarse en ubicaciones yuxtacortical, tallo encefálico, sustancia blanca del cerebelo y médula espinal (Berkowitz, 2022).

Como se ha descrito, la esclerosis múltiple afecta el sistema nervioso central generando un gran impacto en la funcionalidad del paciente. Es de destacar que esta enfermedad suele



atacar a personas jóvenes entre la tercera y cuarta década, edades laboralmente activas lo que se traduce en un impacto sobre la economía de cualquier país. Por otro lado, los tratamientos vigentes suelen ser de alto costo lo que aumenta el impacto económico sobre el paciente, la familia, el sistema de salud y la sociedad.

Es por esto, que en el presente estudio se busca hacer una evaluación de costo utilidad del uso del ublituximab frente a las terapias actuales más usadas para el manejo de la esclerosis múltiple en Colombia y de esta manera aportar criterios para la toma de decisiones en cuanto a si es justificada su introducción en el esquema de salud colombiano.

### 1.1. Justificación

La esclerosis múltiple es una entidad neurológica que impacta fuertemente la funcionalidad, generando altas tasas de discapacidad. De acuerdo con el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud, IHME (*de sus siglas en inglés Institute for Health Metrics and Evaluation*) (2021), se estima que a nivel global se presentó una mortalidad por Esclerosis Múltiple, MS (*por sus siglas en inglés Multiple Sclerosis*) de 0,02%, para todos los sexos y todas las edades; y un total de 973.298,27 DALYs (*de sus siglas en inglés Disability-Adjusted Life Years*) cifras que, si se tiene en cuenta la incidencia de la enfermedad, resulta de un impacto significativo.

Moghaddam y cols. (2021) publicaron un artículo donde revisaron el impacto global de la MS para el 2017 en 195 países, según datos obtenidos del IHE, señalan las tasas de incidencia más altas para Canadá con 5,63 casos por 100.000 habitantes y las más bajas para Maldivas con 0,09 casos por 100.000 hab., por su parte EE. UU. tuvo la mortalidad más alta con 4019 muertes atribuidas.

En una publicación realizada por Cristiano & Rojas (2017) se menciona la incidencia de MS en algunas regiones de Latinoamérica, por 100 000 habitantes, así: Colombia: 4,4; Panamá 5,2; Perú 7,6; Patagonia 17,2; Belo Horizonte 18,1.

En Colombia, según cifras publicadas por Muñoz-Galindo y cols. (2018) se estimó que, para el 2014, el tratamiento anual de la MS ascendía a un aproximado de US \$ 22.687,57. Esto frente a un PIB PC (*Producto Interno Bruto Per Cápita*) de US \$ 8.167,47, y una unidad de pago por cápita de US \$296,93. Datos que nos permiten comprender el impacto de las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) de la MS en el sistema de salud.

Consideramos que este análisis de costo-utilidad que se plantea en el presente trabajo, resulta importante para la comunidad en general teniendo en cuenta los altos costos y tasas de abandono de tratamiento que ha motivado desarrollo de diferentes TME, las cuales han sido motivo de estudios previos como los conducidos por Borrás-Osorio y Prieto-Soler (2020), Lasalvia y cols. (2020), y Rodríguez & Osorio (2020), en los que se compararon otras terapias biológicas usadas en Colombia como tratamiento de la MS que han mostrado umbrales de costo utilidad incremental que superan el límite propuesto por la OPS (2023) de 2,3 PIB PC.

Por lo anterior se hace necesario continuar analizando la rentabilidad de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad como el caso del Ublituximab, a fin de presentar información que aporte en la toma de decisiones frente a la introducción de nuevos medicamentos y/o la asignación de recursos para el tratamiento de la MS en Colombia.

## 1.2. Planteamiento del problema

La MS afecta el sistema nervioso central de manera crónica, generando un proceso desmielinizante crónico que afecta aproximadamente a 2,8 millones de personas en todo el mundo, con un alto impacto económico en los pacientes y sus cuidadores. Las TME constituyen el pilar del tratamiento de la enfermedad ya que se busca hacer más lenta la progresión y reducir la recurrencia de las recaídas. Se han desarrollado múltiples TME con diferentes propiedades frente a la eficacia, seguridad/tolerabilidad, vía de administración, disponibilidad y costos por lo que tomar una decisión frente a la terapia a administrar puede resultar una tarea difícil tanto para el prescriptor como para el sistema de salud (Samajoo, 2023).

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico*, IPT, elaborado por Cañón y Cols. (2018), en Colombia para el 2017, se usaban las siguientes TME, mismas que se presentan por orden de acuerdo con su uso de mayor a menor: interferón beta 1 (1a, 1b, 1a recombinante y pegilado), acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetil fumarato, fingolimod, natalizumab y alemtuzumab. Posterior a ese informe, se aprobó en Colombia la inclusión del Ocrelizumab como TME en RMS.

De acuerdo con el análisis de Costo-efectividad realizado por Borrás-Osorio y Prieto-Soler (2020), en el que incluyeron las TME del IPT colombiano frente al recién introducido

Ocrelizumab, se encontró una razón de costo-efectividad mínima frente al Alemtuzumab de cop \$423'413.526 (tasa de cambio US\$1=cop\$3.249,56) que equivale a US\$ 130.298,725.

El ublituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 aprobado recientemente (diciembre 2022) por la FDA (*Food and Drugs Administration*) para el tratamiento de la RMS. Según los ensayos clínicos realizados ULTIMATE I y II, la molécula mostró una menor tasa de recaída anual, mayor potencia y menor tiempo de infusión, características que se espera puedan mejorar eficiencia en el tratamiento de EMR (Azhar y cols. 2023).

En Colombia, al momento de la elaboración de este trabajo, no se contaba con la aprobación del uso terapéutico del Ublituximab para paciente con RMS, ni para cualquier otro uso.

Es así como, con este estudio se busca identificar el impacto que tendría la introducción del ublituximab en el sistema de salud colombiano mediante un análisis de costo utilidad de las moléculas que tiene un uso extendido actualmente y la asunción de un precio de introducción al mercado colombiano.

### 1.3.Objetivos

Pregunta PICOT ¿Cuál sería el precio de introducción del ublituximab para su uso en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple fenotipo Recaída Remisión, en el sistema de salud colombiano que permitiría mejorar los resultados de costo utilidad frente a los comparadores?

**Pacientes:** personas mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple fenotipo Recaída Remisión, residentes en Colombia y que hayan sido reportados en las bases de datos disponibles para consulta por el Instituto Nacional de Salud o el Departamento Administrativo Nacional de Demografía de Colombia.

**Intervención:** ublituximab, medicamento de síntesis biológica de tipo anticuerpo monoclonal anti CD20.

**Comparadores:** los comparadores son los medicamentos que actualmente se encuentran en el top del posicionamiento terapéutico del tratamiento para esclerosis múltiple en Colombia: Ocrelizumab, Alemtuzumab, Natalizumab, Ublituximab, Interferon  $\beta$  1A, Dimetilfumarato, Teriflunomida, Fingolimod, Acetato de glatiramer, Interferon  $\beta$  1b.

**Resultados:** los resultados que se evaluarán son principalmente de

- Efectividad: progresión de la discapacidad sostenida a 24 semanas y tasa de recaídas en 24 semanas.
- Utilidad: Años de Vida Ajustados por Calidad de Vida *QALY* (*por sus siglas en inglés Quality Adjusted Life Year*).

**Horizonte de tiempo:** Se incluyó un horizonte temporal de 5 años (10 ciclos semestrales), teniendo en cuenta que la enfermedad presenta diferentes estadios y que puede presentar recaídas, remisiones y progresiones; y que su seguimiento suele ser semestral. Se asume que un año equivale a 2 semestres y que cada semestre tiene 24 semanas.

#### 1.3.1. General

Establecer la costo-utilidad del ublituximab frente a comparadores en el tratamiento de primera línea en pacientes con RMS bajo la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano.

#### 1.3.2. Específicos

- Determinar el costo de tratamiento en primera línea de las intervenciones en comparación en pacientes con RMS bajo la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano para el año 2024.
- Establecer la ganancia en calidad de vida aportada por las intervenciones en comparación en pacientes con RMS bajo la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano para el año 2024.
- Calcular la razón incremental de costo utilidad de las intervenciones en comparación en pacientes con RMS bajo la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano para el año 2024.
- Calcular el precio de introducción al mercado colombiano del ublituximab que asegure una rentabilidad frente a los comparadores.

## 2. Marco teórico

### 2.1. Generalidades de la esclerosis múltiple

La MS pertenece a un grupo de trastornos neurodegenerativos llamados enfermedades desmielinizantes. En este grupo de enfermedades se presenta: a. Destrucción de las vainas de mielina de las fibras nerviosas con respeto relativo de los demás elementos del tejido nervioso; b. Infiltración de células inflamatorias, principalmente a nivel perivenoso; c. Lesiones de sustancia blanca en uno o múltiples focos. Aunque existe cierto grado de degeneración neuronal y axonal, es la afectación de la mielina lo principal (Ropper y cols., 2023).

En la MS pueden aparecer episodios clínicos llamados “crisis”, en los cuales se presentan síntomas floridos de afectación de médula espinal, encéfalo y nervios ópticos. Las principales manifestaciones clínicas son: debilidad, paraparesia, pérdida visual, diplopía, nistagmo, disartria, temblor, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda y disfunción vesical. Los síntomas pueden aparecer lentamente, incluso se ha descrito una latencia de 10 años entre el primer síntoma y el cuadro más florido (Ropper y cols., 2023).

Se han descrito varios perfiles de presentación de la enfermedad:

I. Remitente-recurrente (RMS, *relapsing or bout onset MS*): comprende el 90% de los casos, suele ser el tipo que predomina al principio de la enfermedad, se presentan episodios con signos y síntomas floridos seguido de un intervalo variable de mejoría parcial o completa, y una posterior recurrencia de las mismas alteraciones con o sin adición de nuevas (Ropper y cols., 2023) (Creey cols., 2022).

II. Progresiva secundaria sin intermitencias, (SPMS, *secondary progressive MS*): se caracteriza por presentar síntomas y signos progresivos sin episodios de mejoría parcial, después de haber presentado remitente recurrente; el riesgo anual de desarrollar SPSM es de 3%, caracterizando fases posteriores de la enfermedad (Ropper y cols., 2023) (Cree y cols., 2022).

III. Progresiva primaria (PPMS, *primary progressive MS*): se presenta como debut de la enfermedad es decir en las etapas iniciales y no aparecen periodos libres de enfermedad; corresponde al 10% de los casos, es un tipo que se presenta principalmente cuando la enfermedad debuta después de los 40 años, no se presentan intermitencias (Ropper y cols., 2023) (Cree y cols., 2022).

La incidencia de esclerosis múltiple es 2 a 3 veces mayor en mujeres y sólo del 0,3 al 0,4% en niños; la probabilidad de desarrollar esclerosis múltiple aumenta con la edad alcanzando el zenit hacia los 30 años, permaneciendo así hasta los 40 años cuando inicia un descenso para llegar a niveles muy bajos sobre la sexta década de la vida. Se ha reportado una incidencia de la enfermedad de 6 a 14 por 100.000 habitantes en el sur de Estados Unidos y de Europa, 30 a 80 x 100 mil en Canadá, norte de Europa y de Estados Unidos (Ropper y cols., 2023) (Cree y cols., 2022).

Algunos estudios apuntan a que en la fisiopatología de la enfermedad se entrelazan factores genéticos que generan cierta susceptibilidad, lo cual, asociado con factores ambientales, después de años de latencia inducen la enfermedad. Estas teorías se basan principalmente en la observación de alteraciones en la inmunidad humoral y mediada por células contra agentes antivirales. Sin embargo el mecanismo fisiopatológico aún es motivo de estudio. Algunos autores señalan la deficiencia de vitamina D y la exposición al virus del Epstein-Barr como factores de riesgo para padecer MS (Ropper y cols., 2023).

El principal efecto fisiológico de la desmielinización es la poca efectividad en la transmisión del impulso nervioso. Existen algunos factores que muestran la enorme sensibilidad a cambios térmicos y metabólicos de las fibras nerviosas desmielinizadas y remielinizadas (Ropper y cols., 2023).

El principal síntoma que acompaña la MS es la debilidad, no obstante, se han descrito unas formas frecuentes en la etapa inicial: a) neuritis óptica unilateral; b) mielitis transversa, c) ataxia cerebelosa y d) diversos síndromes del tronco del encéfalo (vértigo, dolor o insensibilidad facial, disartria o diplopía) (Ropper y cols., 2023).

La progresión de la enfermedad suele reportarse mediante la tasa de recaídas y la progresión de la enfermedad. El aumento gradual del nivel de discapacidad suele medirse con la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), una escala ordinal que va de 0 (estado clínico normal) a 10 (muerte debido a MS) en pasos de 0,5 puntos (Hamidi y cols., 2018).

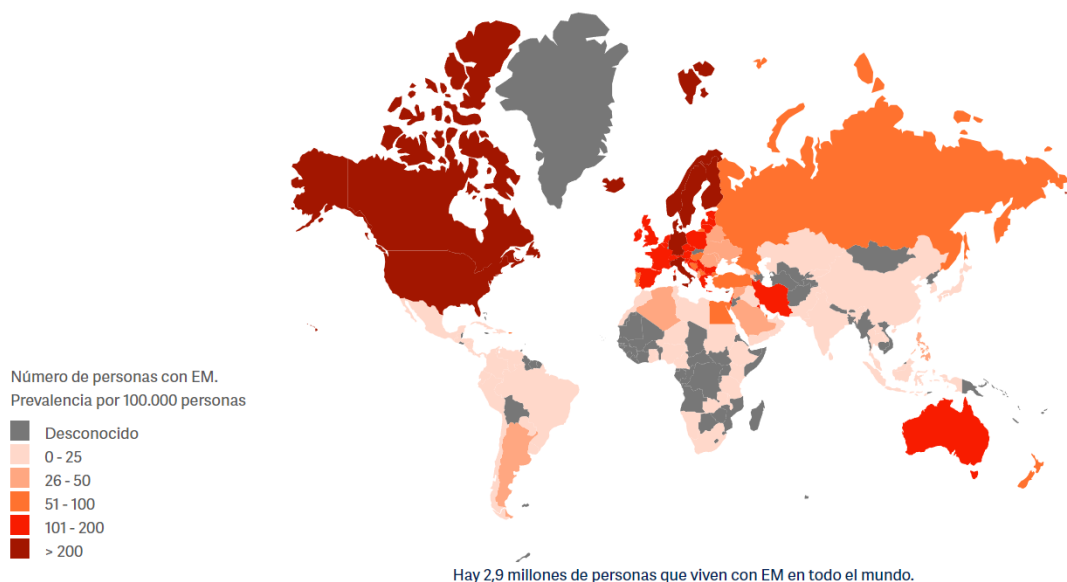
## 2.2. Situación actual de la esclerosis múltiple

### 2.2.1. A nivel mundial

Walton y cols. (2020) realizaron un análisis sobre la MS a nivel mundial, basados en los datos publicados por la Federación internacional de MS, señalan los autores el aumento progresivo que se ha presentado en las tasas de prevalencia a nivel mundial desde el 2013, reportan que solo 11 de 81 países muestra tasas estables o con tendencia a la disminución. De igual manera, el diagnóstico en edades pediátricas ha ido en aumento llegando a contabilizar hasta 30.000 casos de MS en menores de 18 años. Un cambio similar se ha observado en el riesgo de padecer la enfermedad asociado al sexo, reportando razones de 4:1 para mujer: hombre, e inclusive mayores en algunos países.

En la figura 1, se presenta un mapa de calor que pretende visualizar la prevalencia de la MS a nivel mundial, se observa una mayor prevalencia (rojo intenso) en países más desarrollados. No obstante, se desconoce si esto se deba a factores sociodemográficos o problemas relacionados con el diagnóstico y registro de información.

**Figura 1.** *Distribución mundial de la Esclerosis Múltiple 2023.*



Fuente: Multiple Sclerosis International Federation.

Según datos de la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, MSIF (*por sus siglas en inglés Multiple Sclerosis International Federation*) para el 2023 se calculaba un total de 2,9 millones de personas con MS. No obstante, se identifican barreras para un oportuno y adecuado diagnóstico en alrededor del 83% de los países del mundo. Estas barreras se relacionan con

falta de conocimiento, disponibilidad de profesionales médicos calificados, disponibilidad y costo de las pruebas diagnósticas entre otros.

Se señala que el uso oportuno de TME incide sobre el progreso de la MS y la discapacidad, pudiendo disminuir los efectos sobre la funcionalidad de la persona, no obstante, a nivel mundial el 14% de los países incluidos en el análisis realizado por la MSIF (2022), reportaron que no tienen autorizada la comercialización de este tipo de terapias y 25% no tiene disponibilidad de terapias de alta eficacia.

Se señala en este informe que a nivel global el obstáculo que se presenta más frecuentemente para el acceso a las TME es el costo que tiene que asumir el financiador. De igual forma, también se presentan limitaciones para asegurar la administración constante de TME, existen demoras que se asocian con desabastecimiento, requerimiento de renovaciones de autorización o reembolsos o requerimiento de someterse a pruebas para demostrar que siguen siendo aptos para recibir los tratamientos.

Frente al impacto económico, según publicación de Shauf y cols. (2023) los costos directos del tratamiento de la MS en EE. UU. oscilaron entre US\$16.614 y US\$72.744 por paciente por año, siendo las TME las que mayor peso tienen. Frente a los costos indirectos, se señala un valor entre US\$9.122 y US\$30.601 por paciente por año, siendo el ausentismo, la jubilación anticipada y la atención informal los principales impulsores de este rubro. En Europa Paz-Zuleta y cols. (2020) estimaron un costo anual por paciente de 40.303€ en Europa.

### 2.2.2. En Latinoamérica

La MS es un evento de epidemiológicamente emergente en Latinoamérica (LATAM), se reportan bajas tasas de prevalencia y presenta importantes retos para las economías en desarrollo de la región. Aunque existen muchas TME avanzadas disponibles a nivel mundial, la mayoría de los países de LATAM no cuentan con todos los medicamentos dentro de su arsenal, teniendo un acceso a terapias por parte de la población entre el 9,5% y 42,8%. Dentro de la prescripción se prefiere medicamentos genéricos, biosimilares y medicamentos no biológicos complejos, aunque su eficacia y seguridad no han sido del todo soportadas; pero y con todo, los ahorros a los sistemas de salud han sido insignificantes (Rivera, 2017).



### 2.2.3. En Colombia

En Colombia se tiene registro con corte al 30 de diciembre de 2021 de 3.980 casos con diagnóstico de MS, según el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas. La prevalencia cruda para 2019 (año de inicio del reporte) fue de 1.774 casos, con incidencias crudas para los años subsiguientes de 743, 546, 520, 567 (Instituto Nacional de Salud, 2022). Según el informe de posicionamiento terapéutico elaborado por el Instituto de Evaluación de Tecnológica en Salud (2018) se encontró un intervalo de incidencias entre 1.48 a 7.65 casos por 100.000 habitantes.

Se consultó y filtró en los microdatos del informe de estadísticas vitales publicado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de Colombia la mortalidad cruda de pacientes con diagnóstico relacionado o principal reportado en el certificado de defunción para los años 2019 a 2023, y se realizó filtro de texto para el código CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) G35 encontrando lo reportado en la tabla 1.

**Tabla 1.** *Prevalencia, incidencia y mortalidad estimada de esclerosis múltiple en Colombia.*

Año	Incidencia	Mortalidad	Prevalencia
2019	-	105	1774
2020	743	128	2389
2021	546	144	2791
2022	520	124	3187
2023	567	132	3622

Elaboración propia. Fuente: DANE- INS

Según Muñoz-Galindo (2018), el costo anual promedio por paciente con esclerosis múltiple en Colombia con la perspectiva del tercer pagador y costos directos corresponde a US\$29.339 (2010), \$20.956 (2011), \$23.892 (2012), \$24.148 (2013), y \$22.688 (2014), estando asociado el 86,1% a los costos asociados con la farmacoterapia. Para el 2014 se ubicó en mayor gasto absoluto el fingolimod con una participación de 47,9%, en segundo lugar, el interferón con 32,0%, en tercer lugar, natalizumab con 11,2%.

Ahora bien, frente al costo en medicamentos en general dentro del sistema de salud colombiano, Jiménez-Pérez y cols. (2015), estimaron un gasto para el 2014 de 85,99 mil millones de pesos colombianos (43 millones de dólares, TRM 2.002). Según el Ministerio de Salud y Protección Social (2014), el presupuesto de salud para el 2014 fue de \$12,3 billones de pesos colombianos, cifra que incluye cuotas de funcionamiento e inversión. De esta

manera, podría decirse que el gasto destinado para la atención y tratamiento de la MS en Colombia corresponde aproximadamente al 14,30% del presupuesto destinado a salud.

Frente a los manuales tarifarios de los servicios en Colombia, se usan regularmente dos: I) el manual tarifario que se estableció para los casos originados por accidente de tránsito, desastres naturales, atentados terroristas y los demás eventos catastróficos, abreviado como Manual tarifario SOAT, que se actualiza según valor del salario mínimo mensual cada año, siendo la tarifa que se contrata en los hospitales públicos o cuando no existe contrato entre el prestador y el pagador, suele ser más alta que su contraparte; y II) el manual tarifario ISS que corresponde a las tarifas publicadas en unidades de valor real en el 2001 por el Instituto de los Seguros Sociales, se suele adicionar un porcentaje para ajustar la devaluación, actualmente se adiciona 35%, llamado ISS+35%, que es la tarifa que más frecuentemente se usa en los contratos entre las entidades privadas en Colombia (Taborda y cols., 2022).

### 2.3. Tratamiento actual de la esclerosis múltiple recurrente

Actualmente el tratamiento de la MS se divide en tres categorías: 1) para las crisis agudas; 2) para modificar la enfermedad y reducir la actividad biológica; y 3) para soporte sintomático.

En el caso del tratamiento de las crisis agudas o recaídas, el manejo se centra en disminuir la respuesta inmunitaria, regularmente se usan corticoesteroides endovenosos o vía oral, que permiten en la mayoría de los casos manejo ambulatorio (Cree y cols., 2022).

En cuanto a los modificadores de la enfermedad, se encuentra más de una docena de fármacos inmunomodulares e inmunosupresores. Entre ellos se encuentran los anticuerpos monoclonales, mAb (*por sus siglas en inglés monoclonal anti-body*) anti CD20, los cuales se han calificado como “muy eficaces”. Se reconocen el ocrelizumab, el cual mostró un alto grado de eficacia en la RMS, mostrando una reducción del 47% en las recaídas anuales, disminuyendo el 95% de las lesiones nuevas identificadas por MRI, así como la disminución de la actividad inflamatoria y degenerativa de la enfermedad.

Un segundo fármaco perteneciente a los mAb anti CD20 es el ofatumumab al cual se le atribuye una reducción del 95% de las lesiones identificadas en MRI. También se incluye el rituximab, y más recientemente se incluyó el ublituximab (Cree y cols., 2022). También se encuentra referenciado para el manejo el ocrelizumab, que fue aprobado por la FDA en marzo

de 2017 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en enero de 2018 para su uso en adultos con RSM (Carlson y cols., 2024).

Otro anticuerpo monoclonal que se ha desarrollado para el manejo de la MS es el natalizumab, calificado como muy eficaz, el cual es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad alfa 4 de la integrina alfa 4 beta 1, de la superficie celular linfocitaria; reduce el ataque y mejora todos los índices de intensidad de la enfermedad (Cree y cols., 2022).

### 2.3.1. Inmunomoduladores

- **Dimetilfumarato o fumarato de dimetilo:** demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Junto con su principal metabolito, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. La dosis de mantenimiento recomendada es de 240 mg, la que se alcanza después de una titulación con 120 mg por 7 días (AEMPS, s. f.).
- **Glatiramer acetato o Acetato de glatiramer:** actúa sobre las células inmunitarias innatas, incluidos los monocitos, las células dendríticas y las células B, que, a su vez, modulan las funciones adaptativas de las células B y T que inducen la secreción de citocina antiinflamatoria y regulatoria. La dosis recomendada es de 40 mg subcutáneo tres veces por semana (AEMPS, s. f.).
- **Interferón beta (INF $\beta$ ):** fue la primera terapia modificadora de la enfermedad disponible para tratar la MS, proporcionando reducción en las tasas de recaída y retraso en la aparición de la discapacidad. Actualmente se conocen cuatro fármacos INF $\beta$  que están aprobados para tratar la MS. INF $\beta$ -1b subcutáneo (SC), INF $\beta$ -1a SC, INF $\beta$ -1a intramuscular y, más recientemente, peg-interferón  $\beta$ - 1a SC. Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes que reciben IFN incluyen reacciones en el lugar de la inyección y síntomas similares a los de la gripe (Filipi & Jack, 2020).

### 2.3.2 Inmunosupresores sistémicos:

- **Teriflunomida:** inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidro-orotato-deshidrogenasa (DHO-DH), reduciendo la proliferación de células que se dividen rápidamente y que dependen de la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse. La dosis recomendada es de 14 mg vía oral una vez al día (AEMPS, s. f.).

- **Clorhidrato de mitoxantrona:** es un potente inhibidor de la topoisomerasa II, bloqueando el ciclo celular en la fase G2. Inhibe la proliferación de células B, T y macrófagos. La dosis recomendada es de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en infusión corta, puede repetirse cada 1 a 3 meses (AEMPS, s. f.).
- **Cladribina:** Es un análogo nucleósido de la desoxiadenosina que genera un metabolito (2-clordesoxiadenosina trifosfato -CdATP-) que se acumula selectivamente en los linfocitos y conlleva su muerte celular, generando disminución selectiva de las células T y B en proceso de división celular o no. La dosis recomendada es de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años, con una velocidad de administración de 1,75 mg/kg año, administrado en dos semanas del primer y segundo año; recibiendo 10 o 20 mg diario (AEMPS, s. f.).

### 2.3.2. Inmunosupresores selectivos:

#### 2.3.2.1. Anticuerpos monoclonales anti-CD20

- **Ocrelizumab:** Es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene afinidad por la molécula CD20 de los linfocitos B maduros, dado que no tiene actividad contra los precursores ni las células plasmáticas, agota selectivamente los linfocitos B maduros, permitiendo mantener la inmunidad humoral y la producción de linfocitos B (Cree y cols., 2022). Según la información publicada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos colombiano (INVIMA), se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus de John Cunningham; igualmente se ha descrito reactivación de infecciones por virus de hepatitis B por lo que se recomienda realizar pruebas de detección del virus; también se ha descrito neutropenia tardía; podrían aparecer infecciones oportunistas como neumonía atípica, por pneumocystis jirovecii, virus de varicela, tuberculosis, histoplasmosis.
- **Ofatumumab:** es un mAb IgG1 kappa anti-CD20 completamente humano que se une a secuencias de bucles extracelulares pequeños y grandes de CD20. Se administra mediante inyección a partir de la semana 4. En los ensayos clínicos, el agotamiento de la célula B resultó en 77-78,8% de los pacientes en la primera semana y 95-95,8% en la segunda semana del tratamiento, efecto que se mantuvo hasta 24,6 semanas (Carlson, Amin & Cohen., 2024).
- **Rituximab:** es un mAb quimérico murino-humano que se une al receptor extracelular de los residuos de aminoácidos 168-175 de CD20. Se administra por infusión intravenosa. Su uso para MS se hace fuera de etiqueta. En estudios que evaluaron la farmacodinamia del rituximab en pacientes con artritis reumatoide encontraron agotamiento casi completo de la

célula B dentro de las 2 semanas siguientes a su administración con una prolongación de efecto desde 6 meses hasta 3 años (Carlson & cols., 2024).

- **Ublituximab:** es un mAb kappa IgG1 anti-CD20 quimérico, que se une al bucle extracelular CD20 en los residuos de aminoácidos 158-159 y 168-171. Se administra mediante infusión IV. La dosis inicial es 150 mg en el día 1, seguida de una dosis de 450 mg en el día 15; dosis posteriores de 450 mg cada 24 semanas. En los ensayos redujo los recuentos linfocitos CD20 inicialmente a las 24 h de la primera dosis manteniendo el efecto por hasta 70,3 semanas después de la última infusión (Carlson, & cols., 2024).

#### 2.3.2.2. Anticuerpos monoclonales anti-CD52

- **Alemtuzumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado (marco variable humano - anticuerpo monoclonal murino), de tipo IgG1 kappa dirigido a la glicoproteína de superficie celular CD52 que está presente en linfocitos T (CD3+) y B (CD19+), y en menores cantidades en los natural killer, monocitos y macrófagos. Los valores más bajos de linfocitos se observan 1 mes después del ciclo del tratamiento, con efecto sostenido hasta 12 meses. La dosis recomendada es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 ciclos de tratamiento inicial (primer ciclo 5 días consecutivos y segundo ciclo 3 días consecutivos), con hasta 2 ciclos adicionales si fuera necesario (de 3 días consecutivos) (AEMPS, SF).

#### 2.3.2.3. Anticuerpos monoclonales anti-subunidad alfa 4

- **Natalizumab:** es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la unidad alfa-4 de las integrinas humanas presentes en la superficie de todos los leucocitos, excepto los neutrófilos. Este bloqueo evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado; de este modo puede suprimir la actividad inflamatoria presente en el área enferma e inhibir aún más el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados (AEMPS, s. f.).

#### 2.3.2.4. Moduladores de los receptores de S1P

- **Fingolimod:** es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), mediante la activación a fingolimod fosfato y se une a la S1P localizada en los linfocitos, bloqueando la

capacidad de éstos de salir de los ganglios linfáticos generando una redistribución de linfocitos, lo que reduce la infiltración del SNC. La dosis recomendada es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día (AEMPS, s. f.).

- Ozanimod: es un modulador potente de los receptores de S1P que reduce la migración de los linfocitos al SNC. La dosis recomendada es 0,92 mg vía oral una vez al día (AEMPS, s. f.).
- Ponesimod: modulador del receptor S1P reduciendo la migración de linfocitos a la SNC y por tanto disminuye la respuesta inflamatoria. Inicialmente se recomienda hacer una titulación del medicamento con dosis progresivas durante los primeros 14 días, posteriormente se establece una dosis de mantenimiento de 20 mg vía oral una vez al día (AEMPS, s. f.).

## 2.4. Seguimiento

De acuerdo con la herramienta para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la MS publicada por la Cuenta de Alto Costo colombiana en 2022, el seguimiento a los pacientes con esclerosis múltiple se debe realizar al menos cada seis (6) meses, a cargo de especialista en neurología, y debe incluir criterios clínicos como la Escala Expandida del Estado de Discapacidad, EDSS (por sus siglas en inglés Expanded Disability Status Scale) y la evaluación de recaídas con resonancia magnética cerebral con contraste.

El EDSS es un método para cuantificar la discapacidad en MS y monitorear los cambios de discapacidad a través del tiempo, fue desarrollado por John Kurtzke en 1983. Se compone de un rango que va desde 0 a 10 y se basa en un examen clínico realizado por un neurólogo. Los estados de 1 a 4.5 incluye personas con MS quienes pueden caminar sin ayudas (Ver Anexo 1).

## 3. Métodos

### 3.1. Enfoque metodológico

#### 3.1.1 Tipo de estudio

Se trata de una Evaluación Económica en salud completa de tipo costo utilidad, en la que se busca comparar los costos y utilidades mediados en calidad de vida, de una intervención que se quiere introducir en el país como es el ublituximab, contra otras que ya se están usando en la práctica clínica diaria.

#### 3.1.2 Población de estudio

Personas mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple fenotipo Recaída Remisión, residentes en Colombia y que hayan sido reportados en las bases de datos disponibles para consulta por el Instituto Nacional de Salud o el Departamento Administrativo Nacional de Demografía de Colombia.

Supuesto del modelo: de acuerdo con Hamidi y cols. (2018), la MS es diagnosticada principalmente hacia los 30-35 años, siendo más prevalente en mujeres con un riesgo de 68%. Basados en esa estadística, se asumió para el modelo que la población en promedio es diagnosticada a los 30 años. Se asumió que todos los miembros de la cohorte ingresan al modelo con un diagnóstico reciente de MS y tienen la misma probabilidad de estar en cualquier estadio de la enfermedad.

#### 3.1.3 Entorno y ubicación

Para el presente estudio se tuvo como marco geográfico referencial el Estado Colombiano. Se incluirá información relacionada con datos epidemiológicos de la Esclerosis Múltiple en Colombia para el año 2022-2023.

#### 3.1.4 Comparadores

Los principales comparadores son los nueve (9) medicamentos que se usan en la práctica habitual para el manejo de la RMS en Colombia (Jiménez-Buriticá 2020) y que se encuentran aprobadas para ese uso por el INVIMA: Ocrelizumab, Alemtuzumab, Natalizumab, Interferon  $\beta$  1A, Dimetilfumarato, Teriflunomida, Fingolimod, Acetato de glatiramer, Interferon  $\beta$  1B.

Se excluye el Rituximab, que si bien suele usarse para el manejo de la RMS a nivel mundial, al ser un manejo no aprobado oficialmente.

### 3.1.5 Perspectiva

El Sistema de Salud colombiano es el principal financiador de las tecnologías en salud que se usan para tratamiento de enfermedades de cualquier grupo, incluidas las de alto costo. Estas tecnologías incluyen tanto las relacionadas en el Plan de Beneficios como las que se encuentran excluidas; pues en Colombia se financian tratamientos para enfermedades de alto costo, ya sea por techo presupuestario o por acción judicial. Por esta razón, se consideró que realizar el estudio desde la perspectiva del sistema de salud resulta apropiado.

### 3.1.6 Tipo de costes

Una vez establecida la perspectiva del financiador – sistema de salud colombiano-, se definió incluir los costes sanitarios directos relacionados con la administración de las terapias, esto es: el precio de comercialización institucional de los medicamentos y los costos de los servicios asociados con la administración y la estancia hospitalaria según los manuales tarifarios que se manejan en Colombia. Así mismo, se incluyeron los costos de atención del seguimiento y las recaídas.

La cantidad por administrar se calculó de acuerdo con las dosis de administración incluidas en las fichas técnicas de cada medicamento (CIMA, s. f.). La cantidad de servicios requeridos y otros insumos se calculó basado en la herramienta de manejo de la enfermedad en Colombia (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2022).

Teniendo en cuenta que el Ublituximab aún no ha sido aprobado para la prescripción en Colombia y que no se cuenta con el precio de comercialización, se plantearon tres escenarios para su precio:

Escenario 1: se estimó el precio posible de introducción basado en los precios de comercialización del medicamento en países donde actualmente se comercializa, teniendo como base los precios de ocrelizumab (al ser otro mAb anti-CD20); es decir se estimó la proporción del precio del ublituximab respecto al ocrelizumab en EE. UU y España, y se aplicó la media de ese porcentaje al precio de comercialización del ocrelizumab en Colombia.



Escenario 2: se asumió un precio de comercialización igual al ocrelizumab.

Escenario 3: se encontró el precio de comercialización que permita obtener alguna rentabilidad frente a todos los comparadores.

### 3.1.7 Horizonte de tiempo

Se incluyó un horizonte temporal de 5 años (10 ciclos semestrales), teniendo en cuenta que la enfermedad presenta diferentes estadios y que puede presentar recaídas, remisiones y progresiones; y que su seguimiento suele ser semestral. Se asume que un año equivale a 2 semestres y que cada semestre tiene 24 semanas.

### 3.1.8 Tasa de descuento

Se incluyó una tasa de descuento de 5% para costos y para desenlaces.

### 3.1.9 Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico incluyendo el valor mínimo, medio y máximo de:

- a. La probabilidad de progresión semestralizada.
- b. La probabilidad de recaída.
- c. La tarifa del manual tarifario SOAT 2024
- d. La tarifa del manual tarifario ISS 2001+35%
- e. Los precios de medicamentos que se incluyen para el tratamiento de las recaídas.

### 3.1.10 Selección de resultados

Dado que se trata de un estudio de coste-utilidad, se usó como resultado final para el análisis los Años de Vida Ajustados por Calidad de Vida, *QALY* (*por sus siglas en inglés Quality Adjusted Life Year*).

Se incluyó la estimación de resultados de efectividad adicionales que permitieron realizar los cálculos requeridos por el modelo, estos resultados fueron: progresión de la discapacidad sostenida a 24 semanas y tasa de recaídas en 24 semanas.

Si bien se pudieron identificar datos relacionados con la seguridad de las moléculas (presentación de eventos adversos serios), estos datos no se incluyeron dentro del modelo por desconocer datos asociados con la incertidumbre frente a la modificación de la terapia.

### 3.1.11 Moneda, fecha de precio y conversión

La moneda base de cálculo fue pesos colombianos atendiendo a que es el país en el que se realiza el estudio. A fin de asegurar una comparabilidad se realizó una conversión a dólares estadounidenses de acuerdo con el TMR publicado por el Banco de la República de Colombia para el 30 de junio de 2024.

## 3.2 Fuentes de información

### 3.2.1 Estrategia de búsqueda de información

Para obtener datos relacionados con los costos de los medicamentos se usaron los datos publicados en el termómetro de precios en canal institucional, por el Ministerio de Salud y Protección Social, MSPS, colombiano. Los costos de las intervenciones requeridas se capturaron del manual tarifario SOAT año 2024 (Consultor Salud) para el caso base, y del manual tarifario ISS+35% para el análisis de sensibilidad.

Para estimar las probabilidades de ocurrencia de los desenlaces se construyó una búsqueda rápida en Pubmed, aplicando filtros para publicación: últimos 10 años. Esta búsqueda no fue restringida por idioma y se realizó utilizando los siguientes algoritmos de búsqueda:

1. (((("multiple sclerosis"[MeSH Terms]) OR (("multiple"[All Fields]) AND ("Sclerosis"[All Fields]))) OR ("multiple sclerosis"[All Fields])) AND (("Relapsing-Remitting"[All Fields]) AND ("treatment"[All Fields]) OR ("cost effectiveness" [All Fields]) OR ("cost utility" [All Fields]) AND ("multiple sclerosis" [All Fields]))
2. (("ublituximab"[All Fields]) AND (multiple sclerosis[All Fields]))

Se decantó por tipo de estudio metaanálisis, aunque se tenía proyectado ampliar a revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en caso de que la información fuera insuficiente para construir el modelo.

Adicionalmente, se incluyeron publicaciones que aportaron información requerida para la construcción del modelo que fueron captadas indirectamente mediante referencia en los artículos encontrados mediante el algoritmo de búsqueda.

### 3.2.2 Criterios de inclusión y de exclusión

**- Criterios de inclusión:**

- a. Idioma de Publicación: Inglés y Español.
- b. Tipo de estudio: Metaanálisis.
- c. Población de los estudios: Pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple fenotipo Recaída Remisión.
- d. Estudios que evalúen el tratamiento de MS Recaída Remisión con los medicamentos aprobados para su uso en Colombia: Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Teriflunomida, Interferon beta, Acetato de glatiramero, Dimetil Fumarato, Placebo, o comparación de las intervenciones, y estudios que incluyan el ublituximab.
- e. 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.

### 3.3 Justificación y descripción del modelo

La MS es una enfermedad que genera una gran discapacidad y durante su historia natural la persona puede transitar por diferentes EDSS, estos estados fueron descritos por Kurtzke (1983) (ver anexo 1) y han sido ampliamente usados para evaluar la efectividad de las TME. Es así, que se acepta el uso de 10 EDSS: que van desde 0 sin discapacidad hasta 9 mayor discapacidad, y un estado absorbente que es la muerte.

Para el presente estudio, se construyó un modelo de estados de transición-Markov, partiendo de dos supuestos:

- a. Una matriz de EDSS, en donde se presentan las probabilidades de un paciente de transitar entre los estados de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, que se basó en la cohorte de Reino Unido descrita por Palace y cols. (2014).

- b. La probabilidad de progresión que muestra cada TME incluida en el modelo (Samjoo y cols., 2023).

Una vez calculada la matriz de probabilidad para cada TME se simuló una cohorte de 1.000 pacientes y se obtuvo la cantidad de pacientes que se encontraban en cada EDSS para cada ciclo semestral durante el horizonte temporal (10 ciclos). Es así, que se pudo calcular los costos de administración de tratamiento, teniendo en cuenta los costos directos descritos previamente.

Así mismo, se pudo estimar el costo del tratamiento de las recaídas para cada TME teniendo en cuenta los datos de tasa de recaída en 24 semanas, publicados por Samjoo y cols. (2023), y los sujetos de la cohorte simulada que estaban vivos para cada ciclo de transición.

Frente a las utilidades, teniendo en cuenta que cada EDSS se asocia con una utilidad específica cuantificada en QALY's por Lasalvia y cols., (2020), y que previamente se había estimado los sujetos de la cohorte simulada que se encontraban en cada EDSS para cada ciclo, se pudo cuantificar la utilidad neta de cada TME.

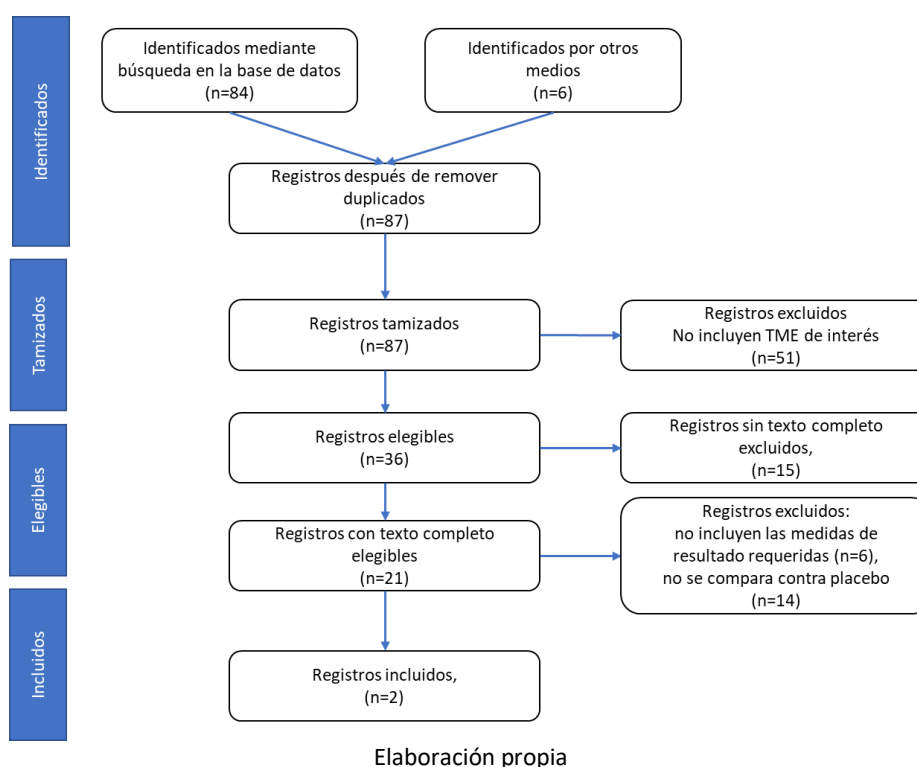
Para los cálculos requeridos y construcción del modelo se usó el programa ofimático Excel, versión Office365, el cual hace parte de las facilidades aportadas por la UNIR a los estudiantes. Este programa permitió la construcción de tablas y fórmulas, hacer relaciones entre unas y otras, facilitando el cálculo de los diferentes datos requeridos para la construcción y modelamiento del análisis de Markov, así como la elaboración de análisis y gráficos.

## 4. Resultados

### 4.1. Resultado de la revisión rápida

Aplicando los dos algoritmos de búsqueda que se tenían planteados y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se identificaron 84 artículos. Mediante referencia cruzada se identificaron 6 artículos que potencialmente cumplían los criterios de inclusión. Se procedió a retirar duplicados quedando 87 artículos. Se buscó identificar mediante la lectura del título y el resumen si se trataba de estudios que incluyeran las TME de interés quedando 36 registros. Se buscó disponibilidad de texto completo encontrada en 21 artículos, se procedió a la lectura de dichos artículos descartando aquellos que no incluyeran las medidas de resultado requeridas o que no se contemplara para la periodicidad establecida de 24 semanas o que los resultados no se entregaran contra placebo, lo que permitiera su comparabilidad, finalmente se incluyeron dos artículos para la extracción de la información relacionada con las medidas de resultado y probabilidades requeridas para la construcción del modelo. La evaluación crítica de los artículos se realizó de acuerdo con la guía AMSTAR-2 (Anexo 2). En la figura 2 se presenta el esquema PRISMA de la revisión rápida realizada.

**Figura 2.** Diagrama PRISMA, resultados de la búsqueda de información



## 4.2. Estimación de costos

En la tabla 2 se presentan los costos de administración para un paciente, calculados a partir de los precios de comercialización por canal institucional publicados en la herramienta termómetro de precios del MSPS de Colombia, de cada uno de los TME incluidos en el modelo, de acuerdo con las dosis descritas en las fichas técnicas de cada medicamento. Se realizó microcosteo de los costos directos de aplicación para aquellas moléculas que requieren aplicación en sala de quimioterapia, para el caso base se incluyó el manual tarifario SOAT.

Para el caso del Ublituximab, se incluyó en el caso base el resultado del escenario 3 descrito en el apartado “métodos”, teniendo en cuenta que fue el que resultó rentable frente a sus comparadores. En la sección 4.5 Análisis de costo-utilidad y sus escenarios (de este documento) se presentan los resultados con el escenario 1 y 2.

**Tabla 2. Costos de administración de las TME para MS.**

Terapia	Unidad de comercialización	Dosis 6 meses	Unid	Costo medicamento semestral	Costos directos de aplicación semestral	Costo tratamiento semestral
Ocrelizumab	Vial 10 ml (300 mg)	1a: 300 mg iv; 2a 300 mg IV (2 sem)	2	\$ 36'546.374,00	\$ 511.292	\$ 37'057.666,26
Ocrelizumab	Vial 10 ml (300 mg)	Sg: 600 mg cada 24 semanas.	2	\$ 51'251.720,64	\$ 255.646	\$ 51'507.366,77
Alemtuzumab	Vial 1,2 ml (12 mg)	12 mg/día * 5 días consecutivos.	5	\$ 128'129.301,60	\$ 1'601.773	\$ 129'731.074,21
Alemtuzumab	Vial 1,2 ml (12 mg)	12 mg * 3 días consecutivos	3	\$ 76'877.580,96	\$ 5'124.357	\$ 82'001.938,32
Natalizumab	Vial 15 ml (300 mg)	300 mg / 4 semanas	6	\$ 32'465.820,00	\$ 1'245.326	\$ 33'711.146,48
Ublituximab	Vial 6 ml (150 mg)	1a: 150 mg IV, 2a (2 sem) 450 mg, sg 450 mg/24 sem,	4	\$ 45'317.503,76	\$ 511.292	\$ 45'828.796,02
Ublituximab	Vial 6 ml (150 mg)	450 mg/24 sem	3	\$ 33'988.127,82	\$ 255.646	\$ 34'243.773,95
Interferon B 1a	Vial 0,5 ml (88 ug)	44 ug/3 veces semana	78	\$ 14'950.000,26	0	\$ 14'950.000,26
Dimetilfumarato	Tableta 240 mg	240 mg / 2 veces día	360	\$ 24'765.480,00	0	\$ 24'765.480,00
Teriflunomida	Tableta 14 mg	14 mg una vez al día	180	\$ 22'082.619,60	0	\$ 22'082.619,60
Fingolimod	Cápsula 0,5 mg	0,5 mg una vez al día	180	\$ 5'767.023,60	0	\$ 5'767.023,60
Acetato de glatiramer	Jeringa pr. 1 ml (40 mg)	40 mg sc 3v semana (autoadministrado)	78	\$ 10'694.305,44	0	\$ 10'694.305,44
Interferon B 1b	Vial 1 ml (250 ug)	250 ug día por medio	90	\$ 22'437.270,00	0	\$ 22'437.270,00

Elaboración propia. Fuentes: Termómetro de precios, Manual tarifario SOAT 2024.

Los costos directos estimados para el seguimiento de cada paciente se presentan en la tabla 3. El micro costeo se hizo teniendo en cuenta los exámenes de seguimiento recomendados por las fichas técnicas de cada TME, los recomendados por la herramienta para el manejo de la MS en Colombia (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, 2022), y los costos de servicios publicados en la herramienta termómetro de precios del MSPS de Colombia.

**Tabla 3. Costos de seguimiento en el tratamiento para RMS.**

Resumen de costos	Precio
Costo inicial de tratamiento	\$ 3.278.900,00
Costo seguimiento semestral estándar	\$ 1.108.600,00
Costo adicional JCV para CD20	\$ 223.627,50
Costo adicional seguimiento para CD20	\$ 223.627,50
Costo adicional aplicación CD20	\$ 573.562,16
Costo tratamiento de recaída con medicamento	\$ 5.054.510,30
Costo adicional tratamiento para alemtuzumab	\$ 42.573,60
Costo adicional tratamiento para alemtuzumab y natalizumab	\$ 72.142,98

Elaboración propia. Fuentes: Manual tarifario SOAT, termómetro de Precios MSPS, Guías de manejo MS y fichas técnicas TME.

Con el mismo procedimiento de microcosteo y teniendo en cuenta las mismas fuentes de datos, se estimó los costos medios del tratamiento de una crisis aguda o recaída estándar, sin contemplar costos adicionales por eventos adversos (no fue posible establecer los servicios y tratamientos estandarizados para el manejo de un evento adverso en Colombia). Los resultados de ese cálculo se presentan en la tabla 4.

**Tabla 4. Costo tratamiento de la recaída.**

Recaída	Precio
Hospitalización 7 días habitación unipersonal III Nivel	\$ 3.910.200
Resonancia cerebral	\$ 366.200
Resonancia columna cervical	\$ 366.200
Radiografía de tórax	\$ 104.000
Parcial de orina, incluido sedimento	\$ 23.000
Cuadro hemático	\$ 36.000
Electrocardiograma	\$ 71.100
Metilprednisolona 1 gramo x 5 días	\$ 116.738
<b>Total recaída</b>	<b>\$ 4.993.438</b>

Elaboración propia

#### 4.3. Estimación de resultados

Las tasas de recaída y de progresión de la discapacidad estimadas por Samjoo y cols. (2023) se presentan en la tabla 5. Estas tasas fueron calculadas por los autores mediante un metaanálisis en red de ensayos clínicos, que les permitió establecer como único comparador el placebo.

**Tabla 5. Tasa de recaída, progresión de MS con cada TME.**

Terapia	Tasa de recaída confirmada a los 6 meses*			Progresión de la discapacidad a los 6 meses*		
	Mediana	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Mínimo	Máximo		Mínimo	Máximo
Ocrelizumab 600 mg	0,39	0,25	0,62	0,46	0,25	0,9
Alemtuzumab 12 mg	0,43	0,27	0,69	0,41	0,22	0,76
Natalizumab 300 mg	0,57	0,41	0,81	0,46	0,3	0,68
Ublituximab 450 mg	0,59	0,31	1,08	0,52	0,25	1,08
Interferon B 1a 44 ug SC	0,66	0,48	0,91	0,78	0,46	1,3
Dimetilfumarato 240 mg	0,66	0,51	0,89	0,68	0,47	0,95
Teriflunomida 14 mg	0,7	0,52	0,93	0,79	0,56	1,12
Fingolimod 0,5 mg	0,74	0,58	0,92	0,66	0,48	0,91
Acetato de glatiramer 20 mg	0,77	0,58	1,02	0,77	0,53	1,11
Interferon B 1a 30 ug IM	0,81	0,6	1,08	0,71	0,52	0,98

Elaboración propia. Fuente Samjoo y cols., 2023.

Las utilidades estimadas para cada EDSS se presentan en la tabla 6.

**Tabla 6. Utilidades por EDSS RMS.**

Utilidades por EDSS	QALY
EDSS 0	0,91
EDSS 1	0,84
EDSS 2	0,74
EDSS 3	0,061
EDSS 4	0,65
EDSS 5	0,56
EDSS 6	0,195
EDSS 7	0,195
EDSS 8	0,195
EDSS 9	0,195

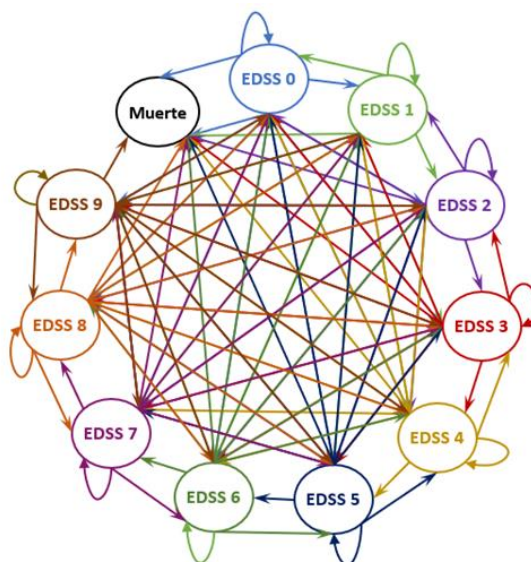
Fuente: Lasalvia y cols., 2020

#### 4.4.Construcción del modelo

Para la construcción del modelo se tuvo en cuenta los estados de transición descritos por Kurtzke (1983), que fueron retomados por Palace y cols., (2014) en su artículo. En este modelo se plantea que cada paciente con MS puede transitar a cualquier EDSS superior, inferior o el estado absorbente; o puede quedarse en el mismo EDSS en que se encontraba. La transición por los EDSS se presenta de manera ilustrativa en la figura 3.



**Figura 3. Modelo de estados de transición EDSS.**



Elaboración propia. Fuente Palace 2014.

Las probabilidades de transición entre cada EDSS se presentan en la tabla 7, estas probabilidades fueron estimadas por Palace y cols., (2014) e intentan describir la historia natural de la enfermedad.

**Tabla 7. Probabilidades de transición EDSS MS**

From EDSS	To EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,69537	0,20294	0,07251	0,02170	0,00422	0,00137	0,00175	0,00011	0,00003	0,00000
1	0,05826	0,69501	0,15783	0,06088	0,01638	0,00458	0,00643	0,00048	0,00013	0,00001
2	0,01586	0,12133	0,60789	0,16796	0,04458	0,01849	0,02159	0,00174	0,00052	0,00004
3	0,00594	0,04960	0,12006	0,54422	0,09109	0,05845	0,11649	0,01030	0,00355	0,00030
4	0,00165	0,02214	0,06660	0,11519	0,48935	0,10388	0,16811	0,02580	0,00671	0,00056
5	0,00052	0,00533	0,02942	0,05866	0,08736	0,48695	0,27310	0,03880	0,01883	0,00102
6	0,00012	0,00133	0,00444	0,02497	0,03069	0,04080	0,74069	0,10897	0,04377	0,00423
7	0,00001	0,00015	0,00052	0,00247	0,00727	0,00385	0,11684	0,69269	0,16061	0,01559
8	0,00000	0,00001	0,00004	0,00029	0,00055	0,00050	0,01881	0,05574	0,90340	0,02066
9	0,00000	0,00000	0,00000	0,00002	0,00004	0,00003	0,00176	0,00568	0,17414	0,81832

Fuente: Palace y cols., 2014.

Teniendo en cuenta el total de pacientes simulados que permanecen vivos (EDSS 0 a 9), se calculó el número de recaídas según las tasas de cada TME, lo que permitió calcular el costo total de las recaídas para el horizonte temporal de cada TME, datos que se presentan en la tabla 8.

**Tabla 8. Recaídas y costos en 5 años cohorte simulada.**

Comparador	#recaídas cohorte simulada	Costo recaídas semestrales por medicamento	Costo recaída 10 ciclos
Ocrelizumab	390	\$ 2.254.569.954	\$ 22.545.699.540
Alemtuzumab	430	\$ 2.485.807.898	\$ 24.858.078.980
Natalizumab	570	\$ 3.295.140.702	\$ 32.951.407.020
Ublituximab	590	\$ 3.410.759.674	\$ 34.107.596.740
Interferon B 1a	660	\$ 3.815.426.076	\$ 38.154.260.760
Dimetilfumarato	660	\$ 3.815.426.076	\$ 38.154.260.760
Teriflunomida	700	\$ 4.046.664.020	\$ 40.466.640.200
Fingolimod	740	\$ 4.277.901.964	\$ 42.779.019.640
Acetato de glatiramer	770	\$ 4.451.330.422	\$ 44.513.304.220
Interferon B 1b	810	\$ 4.682.568.366	\$ 46.825.683.660

Elaboración propia

Partiendo de las probabilidades de transitar a cada EDSS de la tabla 7 y las tasas de progresión de la discapacidad propias de cada TME de la tabla 5, se construyó un análisis de Markov con una cohorte simulada de 1.000 pacientes que permitió estimar el número de pacientes en cada EDSS para cada TME, en cada ciclo (seis meses). De esta manera, se corrió el modelo para el horizonte temporal de 5 años (10 ciclos) y se calculó el costo de tratamiento con cada TME. Para calcular el costo total de la cohorte de cada TME se adicionó el costo del tratamiento de las recaídas.

La tabla 9 presenta los resultados de costos y utilidades obtenidas para el caso base en cada TME, de la cohorte simulada.

**Tabla 9. Costos y utilidades cohorte simulada para cada TME, horizonte 5 años**

Comparador	QALY's cohorte	Costo total cohorte
Ocrelizumab	3992,232	\$ 406.137.451.154
Alemtuzumab	4063,808	\$ 405.917.150.601
Natalizumab	3992,232	\$ 391.822.271.832
Ublituximab	3903,323	\$ 391.821.709.426
Interferon B 1a	3554,8645	\$ 200.638.123.738
Dimetilfumarato	3694,517	\$ 299.035.501.240
Teriflunomida	3537,3485	\$ 273.292.231.801
Fingolimod	3722,201	\$ 90.463.482.031
Acetato de glatiramer	3562,435	\$ 164.511.136.116
Interferon B 1b	3650,2045	\$ 283.797.343.410

Elaboración propia.

#### 4.5. Análisis de costo-utilidad y sus escenarios

Para el **escenario 1**, se estimó un precio de comercialización del ublituximab de de \$ 34'536.323,43 cop, los resultados se presentan en la tabla 10. Se encontró que el Ublituximab se encuentra dominado por los tres mAb incluidos en el modelo (ocrelizumab, alemtuzumab y natalizumab), esto dado que el precio es mayor y las utilidades no resultan superiores a las mostradas por las TME de este grupo. Frente a los otros comparadores, se presentan mayores utilidades con costos significativamente mayores, que superan por mucho el umbral sugerido por la OPS de 2,3 PIB PC (\$ 63'618.690,00 cop).

**Tabla 10.** Costo utilidad TME RMS, frente a ublituximab. Escenario 1.

Comparador	Costo Medio Utilidad	▲ COSTO	▲ UTILIDAD	ICUR
Ocrelizumab	\$ 101.731.926	\$ 718.009.454.346	-88,909	Dominado
Alemtuzumab	\$ 99.885.908	\$ 718.229.754.899	-160,485	Dominado
Natalizumab	\$ 98.146.168	\$ 732.324.633.668	-88,909	Dominado
Ublituximab	\$ 287.997.408	\$ -	0	
Interferon B 1a	\$ 56.440.442	\$ 923.508.781.762	348,4585	\$ 2.650.269.061
Dimetilfumarato	\$ 80.940.351	\$ 825.111.404.260	208,806	\$ 3.951.569.420
Teriflunomida	\$ 77.259.063	\$ 850.854.673.699	365,9745	\$ 2.324.901.526
Fingolimod	\$ 24.303.761	\$ 1.033.683.423.469	181,122	\$ 5.707.111.358
Acetato de glatiramer	\$ 46.179.407	\$ 959.635.769.384	340,888	\$ 2.815.105.751
Interferon B 1b	\$ 77.748.341	\$ 840.349.562.090	253,1185	\$ 3.319.984.758

Elaboración propia

Para el **escenario 2**, se asumió que el costo de comercialización del ublituximab podría ser igual al del ocrelizumab de \$ 18.273.187,00 cop. Se puede observar como el ublituximab muestra una rentabilidad negativa contra los comparadores de tipo mAb, siendo solo rentable al compararlo con las otras terapias, hecho que se soporta en las mayores utilidades mostradas por el ublituximab, estos resultados se presentan en la tabla 11.

**Tabla 11.** Costo utilidad TME RMS, frente a ublituximab. Escenario 2.

Comparador	Costo medio utilidad	▲ costo	▲ utilidad	ICUR
Ocrelizumab	\$ 101.731.926	\$ 213.852.225.016	-88,909	Dominado
Alemtuzumab	\$ 99.885.908	\$ 214.072.525.569	-160,485	Dominado
Natalizumab	\$ 98.146.168	\$ 228.167.404.338	-88,909	Dominado
Ublituximab	\$ 158.836.375	-	-	-
Interferon B 1a	\$ 56.440.442	\$ 419.351.552.432	348,4585	\$ 1.203.447.620
Dimetilfumarato	\$ 80.940.351	\$ 320.954.174.930	208,806	\$ 1.537.092.684
Teriflunomida	\$ 77.259.063	\$ 346.697.444.369	365,9745	\$ 947.326.779
Fingolimod	\$ 24.303.761	\$ 529.526.194.139	181,122	\$ 2.923.588.488
Acetato de glatiramer	\$ 46.179.407	\$ 455.478.540.054	340,888	\$ 1.336.153.047
Interferon B 1b	\$ 77.748.341	\$ 336.192.332.760	253,1185	\$ 1.328.201.347

Elaboración propia.

El **escenario 3**, fue el precio seleccionado para el caso base, esto porque fue el valor que mostraba una costo-utilidad competitiva frente a los comparadores mAb, los resultados de se presentan en la tabla 12. Se asumió un costo de comercialización del ublituximab de \$ 10.912.930,01 cop; es decir un 40,729% más económico que el ocrelizumab.

**Tabla 12.** Costo utilidad TME RMS, frente a ublituximab. Escenario 3.

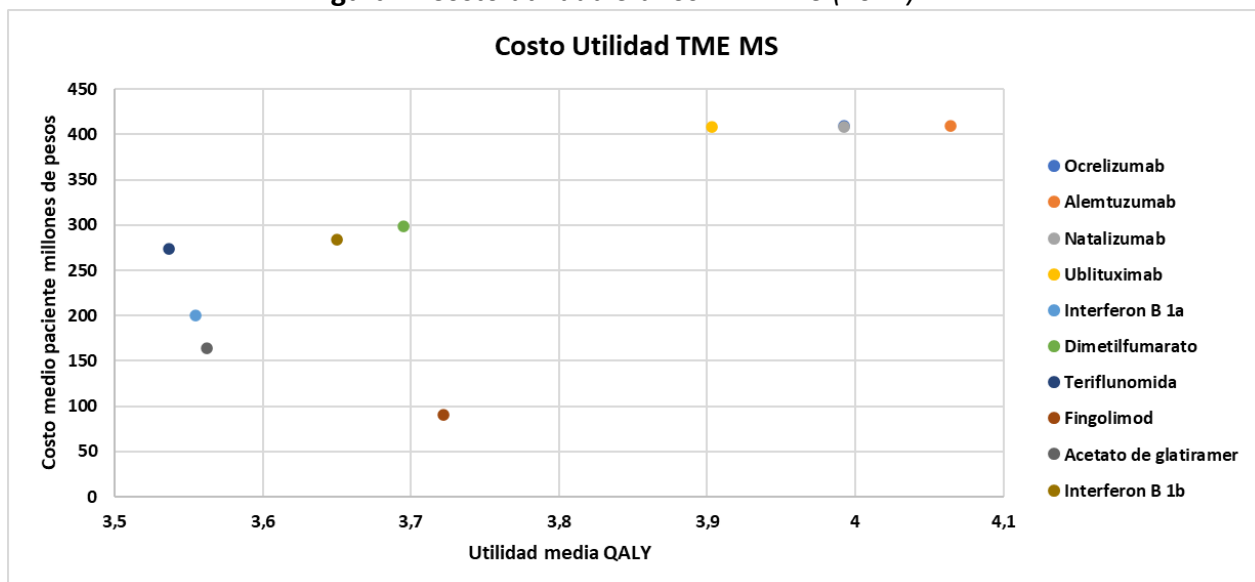
Comparador	costo medio utilidad	▲ costo	▲ utilidad	ICUR
Ocrelizumab	\$ 101.731.926	-\$ 14.315.741.728	-88,909	\$ 161.015.665
Alemtuzumab	\$ 99.885.908	-\$ 14.095.441.175	-160,485	\$ 87.830.272
Natalizumab	\$ 98.146.168	-\$ 562.405	-88,909	\$ 6.326
Ublituximab	\$ 100.381.575	-	-	-
Interferon B 1a	\$ 56.440.442	\$ 191.183.585.689	348,4585	\$ 548.655.251
Dimetilfumarato	\$ 80.940.351	\$ 92.786.208.186	208,806	\$ 444.365.623
Teriflunomida	\$ 77.259.063	\$ 118.529.477.626	365,9745	\$ 323.873.597
Fingolimod	\$ 24.303.761	\$ 301.358.227.395	181,122	\$ 1.663.841.098
Acetato de glatiramer	\$ 46.179.407	\$ 227.310.573.310	340,888	\$ 666.818.936
Interferon B 1b	\$ 77.748.341	\$ 108.024.366.016	253,1185	\$ 426.773.887

Elaboración propia.

En la figura 4 se presenta el plano de coste utilidad de las terapias modificadoras de la enfermedad comparadas, asumiendo un precio de comercialización por unidad del ublituximab de \$ 10.912.930,01 cop. Se evidencia la distribución en dos grupos, los mAb y las otras TME. Los mAb se alejan más del punto de partida, mientras que las otras terapias se acercan, siendo el fingolimod el que se ubica en el medio, mostrando mayor utilidad que las otras TME y menor precio que los mAB.

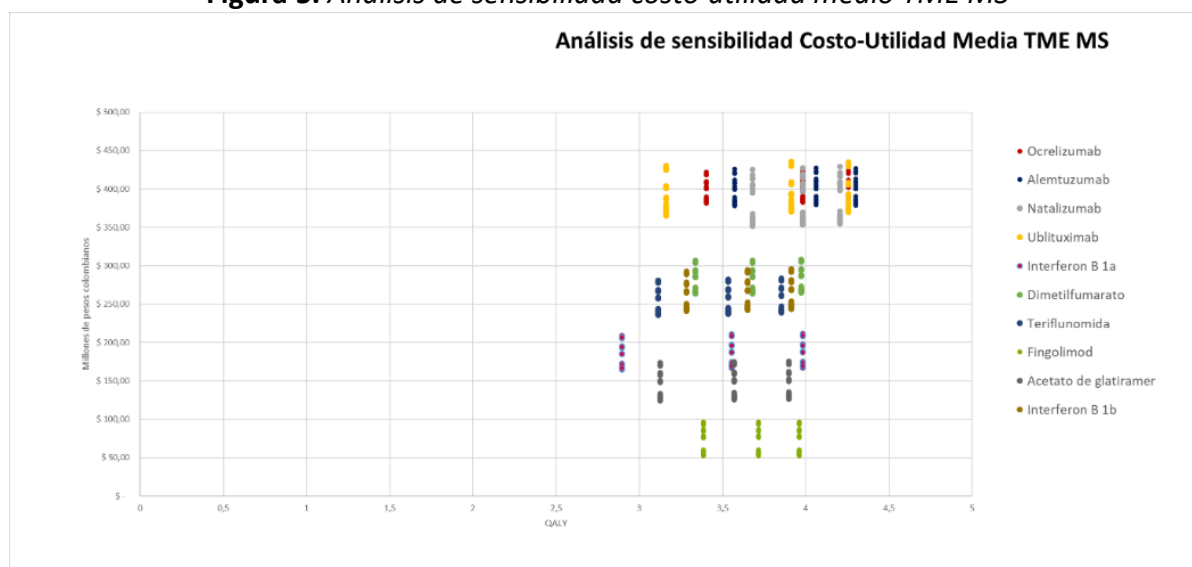
En la figura 5 se presenta el análisis de sensibilidad determinístico realizado. Se incluyen los valores mínimos, medios y máximos para tarifa SOAT, ISS+35%, probabilidad de progresión de discapacidad y probabilidad de recaída, se mantiene el supuesto de precio de introducción del ublituximab del escenario 3.

**Figura 4. Costo utilidad 5 años- TME MS (2024)**



Elaboración propia.

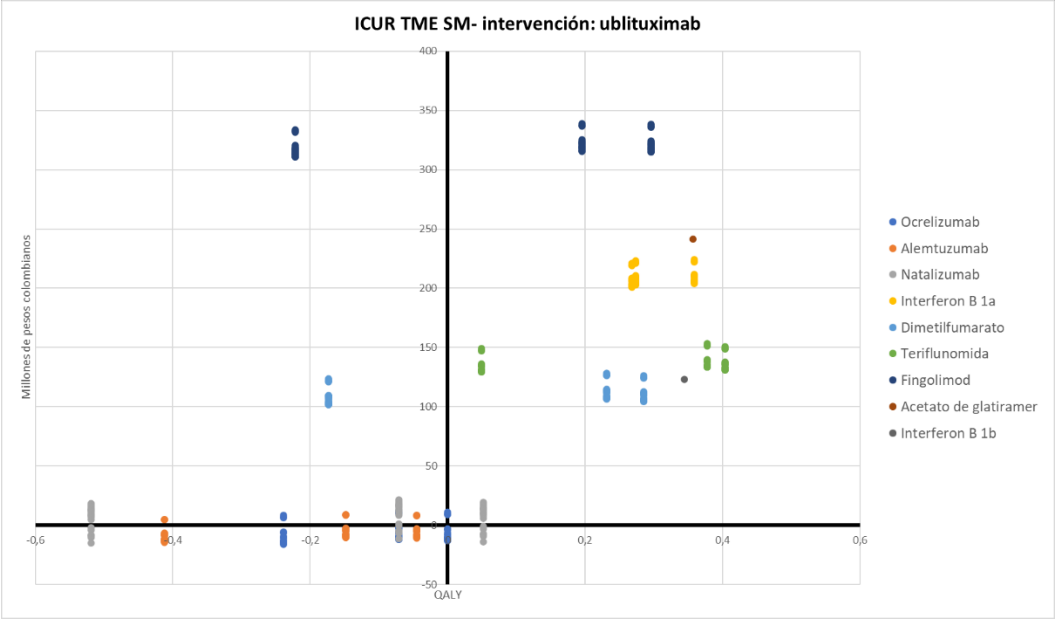
**Figura 5. Análisis de sensibilidad costo utilidad medio TME MS**



Elaboración propia.

En la figura 6 se presenta el plano de Costo utilidad incremental de las diferentes TME incluidas en el estudio, teniendo como molécula de referencia el ublituximab con precio asumido en el escenario 3, no se consideró implementar otros supuestos del precio de comercialización del ublituximab puesto que ya se había encontrado previamente que no representaba una rentabilidad superior contra los otros mAb que actualmente se comercializan en Colombia.

Figura 6. Plano de Costo Utilidad Incremental, ublituximab vrs otras terapias



## 5. Discusión

En el presente estudio se simuló la introducción del ublituximab dentro del arsenal de terapias modificadoras para la enfermedad en Colombia, medicamento que al momento de la elaboración de este estudio (julio 2024), no contaba aún con autorización de comercialización por cuanto no se contaba aún con un precio de comercialización establecido. Dentro de la simulación se encontró que si se introduce el ublituximab a un precio que guarde la misma proporción de su precio de comercialización en Europa y EE. UU. con referente el ocrelizumab, es decir a un costo de 34 millones, no se alcanzaría una rentabilidad que pueda incentivar su uso, esto dado principalmente por la poca eficacia mostrada en ensayos clínicos, eficacia que no supera al ocrelizumab. Es así como se requiere un precio de introducción inferior al ocrelizumab en al menos 40,279% menos para que pueda mostrarse una rentabilidad que pueda justificar su uso. Aunque, en los ensayos clínicos se ha reportado una tasa de presentación de eventos adversos inferior a la de sus comparadores, hecho que pudiese eventualmente ser relevante y que podría darle cierta ventaja siempre y cuando mantenga precios de comercialización competitivos; no obstante, este criterio no se introdujo en el modelo, ya que no se cuenta con un estimado del costo que puede representar la ocurrencia de un evento adverso serio dado el abanico de posibilidades para cada medicamento.

Resultados similares presenta el estudio realizado por Smets y cols. (2023) en el que encontraron que para que el ublituximab pudiera ser competitivo frente al ocrelizumab requería precios de comercialización un 25% menos que su comparador.

Lo anterior se puede explicar principalmente por las tasas de progresión, ya que, según datos encontrados en la literatura consultada, se tiene que la media de progresión del ublituximab es mayor que el ocrelizumab. No obstante, muestra una mayor amplitud del intervalo de confianza y al realizar el análisis de sensibilidad con el supuesto basado en el valor menor del rango podría alcanzar una rentabilidad similar al ocrelizumab con un precio de comercialización similar al de su comparador. Sin embargo, dado que el intervalo de confianza no es consistente no es posible asumir esta asunción.

Frente a las recaídas se encontró que, dentro de las terapias evaluadas, el ocrelizumab mostró una menor frecuencia de recaídas lo que se traduce en menor costo de estas. El ublituximab no mostró disminución en la frecuencia de recaídas, de acuerdo con los datos incluidos en el

modelo; y si bien desde el costo, dado que el manejo de la recaída no representa un porcentaje que pueda impactar significativamente sobre los exorbitantes costos de tratamiento, es importante tener en cuenta este dato, ya que, aunque no se incluyó en el modelo el costo del cambio de tratamiento, en la vida real puede ser determinante.

Si se comercializara el ublituximab a un precio proporcional al introducido en Europa y EE. UU.; en Colombia sólo mostraría una rentabilidad comparada con otras TME como interferón B, dimetilfumarato, teriflunomida, fingolimod, acetato de glatiramer, principalmente por la menor utilidad presentada por estas terapias, no obstante, al ser comparado con medicamentos dentro del mismo grupo terapéutico se encuentra dominado.

La Esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que se asocia con altas tasas de discapacidad y aunque se han desarrollado un número plural de terapias modificadoras de la enfermedad, sigue presentando grandes desafíos para los sistemas de salud y la financiación de los tratamientos, toda vez que las terapias pueden resultar significativamente altas frente a los umbrales de aceptabilidad planteados por los estados o sugeridos por las organizaciones internacionales de la salud. Es por esto por lo que se ha planteado la necesidad de adecuar los umbrales de aceptabilidad frente a este tipo de enfermedades de alto costo. Esto porque si se tiene en cuenta el umbral estimado por la OPS de 2.3 PIB PC, teniendo en cuenta PIB PC estimado para 2024 es de US\$6.850 que equivale a \$ 27'660.300,00 cop., el umbral correspondería a \$ 63.618.690,00 año, valor que supera por mucho el TME mínimo de cualquier terapia con anticuerpo monoclonal.



## 6. Conclusiones

La tasa media de progresión del ublituximab es superior a la mostrada por el comparador ocrelizumab, no obstante, dada la amplitud del intervalo de confianza tan amplia mostrada por el nuevo medicamento, logra mostrar la misma probabilidad en el valor del menor rango, pero presenta un intervalo de confianza que atraviesa la unidad lo que puede generar confusión frente a la eficacia del producto.

Si se comercializara el ublituximab a un precio proporcional al introducido en Europa y EE. UU.; en Colombia sólo mostraría una rentabilidad comparada con otras TME como interferón B, dimetilfumarato, teriflunomida, fingolimod, acetato de glatiramer, principalmente por la menor utilidad presentada por estas terapias, no obstante, al ser comparado con medicamentos dentro del mismo grupo terapéutico se encuentra dominado.

En el despliegue del modelo, se encontró que, dadas las utilidades aportadas por el ublituximab, para poder encontrar una rentabilidad que resulte atractiva para los financiadores, se requiere manejar un precio de introducción al mercado colombiano, inferior al ocrelizumab, en razón de por lo menos 40,279% por debajo del precio actual del ocrelizumab.

Se requiere ajustar el umbral de costo utilidad para las terapias de alto costo en países latinoamericanos como Colombia, ya que el establecido por la OPS dejaría por fuera a las terapias monoclonales en el manejo de la esclerosis múltiple.

## 7. Limitaciones y prospectiva

La principal limitación del estudio es que no se cuenta aún con un precio establecido para la comercialización del ublituximab, es así como al realizar asunciones de precio de comercialización se parte de un supuesto que puede no ser implementado en la práctica y por tanto la rentabilidad mostrada en el estudio no se correlacione con el mundo real. Se invita a los lectores a revisar detalladamente el precio de comercialización real del ublituximab al momento de su lectura, y tener en cuenta que, para lograr las rentabilidades expuestas, se debe comercializar al precio estimado de \$ 10.912.930,01 cop.

Una segunda limitación del modelo es que no fue posible estimar el seguimiento específico que se aplica para cada TME en Colombia, solo se encontraron datos dentro de las guías de manejo sobre el tratamiento estándar, no obstante en algunos estudios como el publicado por Lasalvia (2020) se mencionó someramente el seguimiento particular para algunas TME con otros especialistas, pero teniendo en cuenta que no se contaba con la especificidad para el total de moléculas en comparación, se excluyó del modelo.

Otra limitación del modelo es la no inclusión de los parámetros asociados con la seguridad, esto porque, aunque se cuenta con probabilidad de aparición, no se pudo establecer el costo medio de evento adverso serio, pues cada medicamento tiene un abanico amplio de posibilidades y por tanto un costo diferente, y de acuerdo con el tipo de tratamiento instaurado puede influir de manera importante sobre el resultado o ser irrelevante.

No obstante, a pesar de las limitaciones del estudio, si se plantea un rango aproximado sobre el que se debería comercializar el ublituximab en Colombia, por lo que se considera apropiado continuar profundizando en el estudio de la introducción de nuevas moléculas para el tratamiento de la esclerosis múltiple o en el análisis de posibles acuerdos de precio frente a TME para MS teniendo en cuenta el PIB PC y las implicaciones de los costos dentro del sistema de salud colombiano y poder asegurar la continuidad de los tratamientos más rentables.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Azhar, A., Taimuri, M. A., Shamat, S. F., Ikram, A., Ali, S., Ali, T., & Khabir, Y. (2023). Briumvi: a breakthrough in the treatment of relapsing multiple sclerosis: a review. *Annals of medicine and surgery*, 85(10), 4909–4912. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001184>
- Berkowitz A.L.(Ed.), (2022). Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. *Neurología clínica y neuroanatomía. Un enfoque basado en la localización*, 2e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicina-mhmedical-com.bibliotecavirtual.uis.edu.co/content.aspx?bookid=3258&sectionid=274346892>
- Cañón, M., Avellaneda, P., Vanegas, E., Basto, S. (2018) Informe técnico de posicionamiento terapéutico de esclerosis múltiple tipo recaída-remisión. Bogotá D.C. *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y ministerio de Salud y Protección Social*.
- Carlson, A. K., Amin, M., & Cohen, J. A. (2024). Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. *Drugs*, 84(3), 285–304. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02011-w>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. (Sin Fecha), *Anexo I Ficha técnica o resumen de las características del producto. Tysabri*. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/06346001/P\\_06346001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/06346001/P_06346001.pdf)
- Colombia. Instituto Nacional de Salud. *Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Enfermedades huérfanas-raras. versión 5*. [Internet] 2022. <https://doi.org/10.33610/infoeventos.19>
- Consultor Salud (2024). *Manual tarifario SOAT 2024*. [Manual] Recuperado de <https://consultorsalud.com/manual-tarifario-soat-2024-version-pdf/>
- Cree, B.C., & Hauser, S.L. Esclerosis múltiple. En Loscalzo J, & Fauci A, & Kasper D, & Hauser S, & Longo D, & Jameson J(Eds.), [2022] *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 21e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicina-mhmedical-com.bibliotecavirtual.uis.edu.co/content.aspx?bookid=3118&sectionid=267807982>
- Cristiano, E., & Rojas, J. I. (2017). Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 3(2), 2055217317715050. <https://doi.org/10.1177/2055217317715050>

- Filipi, M., & Jack, S. (2020). Interferones en el tratamiento de la esclerosis múltiple: una actualización clínica de eficacia, seguridad y tolerabilidad. *Revista internacional de atención a la EM*, 22(4), 165–172. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2018-063>
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). *Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a los profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las personas con esclerosis múltiple*; Bogotá, D. C. 2022. <https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2022/10/07-oct-final-esclerosis-multiple.pdf>
- Feigin, V. L., Vos, T., Alahdab, F., Amit, A. M. L., Barnighausen, T. W., Beghi, E., Beheshti, M., Chavan, P. P., Criqui, M. H., Desai, R., Dhamminda Dharmaratne, S., Dorsey, E. R., Wilder Eagan, A., Elgendy, I. Y., Filip, I., Giampaoli, S., Giussani, G., Hafezi-Nejad, N., Hole, M. K., ... Murray, C. J. L. (2021). Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990-2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA neurology*, 78(2), 165–176. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4152>
- Hamidi, V., Couto, E., Ringerike, T., & Klemp, M. (2018). A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *Journal of clinical medicine research*, 10(2), 88–105. <https://doi.org/10.14740/jocmr3168w>
- Harding, K., Anderson, V., Williams, O., Willis, M., Butterworth, S., Tallantyre, E., Joseph, F., Wardle, M., Pickersgill, T., & Robertson, N. (2018). A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. *Multiple sclerosis and related disorders*, 25, 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.001>
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2018). *Informe de Posicionamiento Terapéutico en Esclerosis Múltiple Tipo Recaída-Remisión*. [Internet] <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/ipt-esclerosis-multiple-tipo-recaida-remision-resumen-2018.pdf>
- Jiménez-Buriticá, H., González-Gamba, J. (2020). Factores asociados a esclerosis múltiple recurrente remitente de alta actividad en población clínica de Medellín. *Universidad del Rosario*. Recuperado el 08/05/2023 de <https://repository.urosario.edu.co/bitstreams/97dc61ee-2af3-4a22-8d76-c5c7cd465f3a/download>

- Jiménez-Pérez, CH. E., Zarco-Montero, L. A., Castañeda-Cardona, C., Otálora-Esteban, M., Martínez, A., Rosselli, D. (2015). Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*. 31 (4). 385-390  
<https://www.actaneurologica.com/index.php/anc/article/view/1286/841>
- Kurtzke J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- Lasalvia, P., Hernández, F., Castañeda-Cardona, C., Cuestas, J. A., Rosselli, D. (2020) Cost effectiveness of natalizumab compared with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis treatment in Colombia. *Value Health* 23:13–8.
- Lin, M., Zhang, J., Zhang, Y., Luo, J., & Shi, S. (2022). Ocrelizumab for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD013247.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013247.pub2>Institute for Health Metrics and Evaluation GBD 2021© 2024 University of Washington. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- McCool, R., Wilson, K., Arber, M., Fleetwood, K., Toupin, S., Thom, H., Bennett, I., & Edwards, S. (2019). Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 29, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.040>
- Ministerio de Salud y Protección Social (internet). *Termómetro de precios*. Recuperado de <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2014). *Informe de ejecución presupuestal del sector salud y protección social noviembre 2014*. Recuperado el 06/05/2024 de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PS/Informe-Ejecucion-presupuestal-Salud-Nov-2014.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. *Sistema Integrado de Información de la Protección Social. SISPRO. Sistema de Información de Precios de Medicamentos. SISMED* <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>

- Moghaddam, V. K., Dickerson, A. S., Bazrafshan, E., Seyedhasani, S. N., Najafi, F., Hadei, M., Momeni, J., Moradi, G., & Sarmadi, M. (2021). Socioeconomic determinants of global distribution of multiple sclerosis: an ecological investigation based on Global Burden of Disease data. *BMC neurology*, 21(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02170-3>
- Multiple Sclerosis International Federation (2024). *Atlas of Multiple Sclerosis*. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
- Muñoz-Galindo, I. M., Moreno-Calderón, J. A., Guarín-Téllez, N.E., Arévalo-Roa, H.O., Díaz-Rojas, J.A. (2018) Health Care Cost for Multiple Sclerosis: The Case of a Health Insurer in Colombia. *Value in Health Regional Issues* 17, 14-20, ISSN 2212-1099, <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2017.12.001>.
- Organización Panamericana de la Salud (2023, Septiembre 9). *Umbrales de Costo Efectividad. UMBRALES DE COSTO-EFECTIVIDAD: Optimizando la asignación de recursos en salud en las Américas - OPS/OMS*
- Palace, J., Bregenzer, T., Tremlett, H., Oger, J., Zhu, F., Boggild, M., Duddy, M., & Dobson, C. (2014). UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ open*, 4(1), e004073. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004073>
- Paz-Zulueta, M., Parás-Bravo, P., Cantarero-Prieto, D., Blázquez-Fernández, C., & Oterino-Durán, A. (2020). A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 43, 102162. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102162>
- Rivera, V. M., & Macias, M. A. (2017). Access and barriers to MS care in Latin America. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 3(1), 2055217317700668. <https://doi.org/10.1177/2055217317700668>
- Ropper A.H., & Samuels M.A., & Klein J.P., & Prasad S(Eds.), [2023] Esclerosis múltiple y otras enfermedades neuroinmunitarias. Adams y Victor. En *Principios de Neurología*, 12e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicina-mhmedical-com.bibliotecavirtual.uis.edu.co/content.aspx?bookid=3353&sectionid=282318214>
- Samjoo, I. A., Drudge, C., Walsh, S., Tiwari, S., Brennan, R., Boer, I., Häring, D. A., Klotz, L., Adlard, N., & Banhazi, J. (2023). Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple

- sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of comparative effectiveness research*, 12(7), e230016. <https://doi.org/10.57264/cer-2023-0016>
- Schauf, M., Chinthapatla, H., Dimri, S., Li, E., & Hartung, D. M. (2023). Economic burden of multiple sclerosis in the United States: A systematic literature review. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 29(12), 1354–1368. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.23039>
- Smets, I., Versteegh, M., Huygens, S., Corsten, C., Wokke, B., & Smolders, J. (2023). Health-economic benefits of anti-CD20 treatments in relapsing multiple sclerosis estimated using a treatment-sequence model. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 9(3), 20552173231189398. <https://doi.org/10.1177/20552173231189398>
- Steinman, L., Fox, E., Hartung, H. P., Alvarez, E., Qian, P., Wray, S., Robertson, D., Huang, D., Selmaj, K., Wynn, D., Cutter, G., Mok, K., Hsu, Y., Xu, Y., Weiss, M. S., Bosco, J. A., Power, S. A., Lee, L., Miskin, H. P., Cree, B. A. C., ULTIMATE I and ULTIMATE II Investigators (2022). Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 387(8), 704–714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201904>
- Taborda, A., Chamorro, C., & Londoño, D. (2022). Costos Unitarios Para Procedimientos en Salud en Colombia: Un Insumo Decisivo Para las Evaluaciones Económicas en Salud. *Value in health regional issues*, 30, 161–165. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.10.008>
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>

## ANEXOS

### Anexo 1. Escala Expandida de Estados de Discapacidad

**EDSS (por sus siglas en inglés Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke, 1983).**

0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).

1.0= ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.

1.5= ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.

2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).

2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).

3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5= deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.

4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.



5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS grado 3+.

7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+.

9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10= muerte por esclerosis múltiple.

## Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión rápida

AMSTAR 2, Herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones en salud		
<b>Cita artículo revisado</b>	Samjoo, I. A., Drudge, C., Walsh, S., Tiwari, S., Brennan, R., Boer, I., Häring, D. A., Klotz, L., Adlard, N., & Banhazi, J. (2023). Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Journal of comparative effectiveness research</i> , 12(7), e230016. <a href="https://doi.org/10.57264/cer-2023-0016">https://doi.org/10.57264/cer-2023-0016</a>	
<b>1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?</b>		
<b>Sí</b> <input checked="" type="checkbox"/> Población <input checked="" type="checkbox"/> Intervención <input checked="" type="checkbox"/> Comparación <input checked="" type="checkbox"/> Resultado (outcome)	<b>Opcional</b> <input checked="" type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?</b>		
<b>Sí parcial</b> Los autores informan que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente: <input checked="" type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión <input checked="" type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda <input checked="" type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión <input checked="" type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo	<b>Sí</b> Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado: <input type="checkbox"/> Un metaanálisis / plan de síntesis, si aplicara, y <input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad <input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del protocolo	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>3. Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?</b>		
<b>Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o <input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o <input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?</b>		
<b>Para sí parcial (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación) <input checked="" type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda <input checked="" type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<b>Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios <input checked="" type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese <input checked="" type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?</b>		
<b>Para sí, UNA de las siguientes:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o <input checked="" type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?</b>		
<b>Para sí, UNA de las siguientes:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o <input checked="" type="checkbox"/> dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

<b>7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>		
<b>Para sí parcial (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<b>Para sí, también describe (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?</b>		
<b>Para sí parcial (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Poblaciones <input checked="" type="checkbox"/> Intervenciones <input checked="" type="checkbox"/> Comparadores <input checked="" type="checkbox"/> Resultados <input checked="" type="checkbox"/> Diseños de investigación	<b>Para sí, también describe (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Población en detalle <input checked="" type="checkbox"/> Ámbito del estudio <input checked="" type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento <input checked="" type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?</b>		
<b>Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Solo incluye EINA
<b>Para sí parcial debe haber valorado:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y <input checked="" type="checkbox"/> cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<b>Para sí, también debe haber valorado:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y <input type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
<b>Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Solo incluye ECA
<b>Para sí parcial debe haber valorado:</b> <input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y <input type="checkbox"/> sesgo de selección	<b>Para sí, también debe haber valorado:</b> <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y <input type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
<b>10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?</b>		
<b>Para sí:</b> <input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No
<b>11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?</b>		
<b>Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No metaanálisis
<b>Para sí:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un metaanálisis, y <input checked="" type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e <input checked="" type="checkbox"/> investigaron las causas de la heterogeneidad		
<b>Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No metaanálisis
<b>Para sí:</b> <input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un metaanálisis, y <input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y <input type="checkbox"/> combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y <input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión		
<b>12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?</b>		
<b>Para sí:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto		<input type="checkbox"/> No metaanálisis
<b>13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>		
<b>Para sí:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o <input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?</b>		
<b>Para sí:</b> <input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o <input checked="" type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?</b>		
<b>Para sí:</b> <input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No metaanálisis
<b>16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?</b>		
<b>Para sí:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o <input checked="" type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Nota:</b> No se informa haber reportado el protocolo de la revisión sistemática.		

AMSTAR 2, Herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones en salud		
<b>Cita artículo revisado</b>	McCool, R., Wilson, K., Arber, M., Fleetwood, K., Toupin, S., Thom, H., Bennett, I., & Edwards, S. (2019). Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders, 29, 55–61. <a href="https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.040">https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.040</a>	
<b>1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?</b>		
<b>Sí</b> <input checked="" type="checkbox"/> Población <input checked="" type="checkbox"/> Intervención <input checked="" type="checkbox"/> Comparación <input checked="" type="checkbox"/> Resultado (outcome)	<b>Opcional</b> <input checked="" type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?</b>		
<b>Sí parcial</b> Los autores informan que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente: <input checked="" type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión <input checked="" type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda <input checked="" type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión <input checked="" type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo	<b>Sí</b> Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado: <input checked="" type="checkbox"/> Un metaanálisis / plan de síntesis, si aplicara, y <input checked="" type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad <input checked="" type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del método	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No

<b>3. Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?</b>		
<b>Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o <input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o <input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?</b>		
<b>Para sí parcial (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación) <input checked="" type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda <input checked="" type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<b>Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios <input checked="" type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese <input checked="" type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?</b>		
<b>Para sí, UNA de las siguientes:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o <input checked="" type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?</b>		
<b>Para sí, UNA de las siguientes:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o <input checked="" type="checkbox"/> dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>		
<b>Para sí parcial (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<b>Para sí, también describe (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?</b>		
<b>Para sí parcial (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Poblaciones <input checked="" type="checkbox"/> Intervenciones <input checked="" type="checkbox"/> Comparadores <input checked="" type="checkbox"/> Resultados <input checked="" type="checkbox"/> Diseños de investigación	<b>Para sí, también describe (TODO lo siguiente):</b> <input checked="" type="checkbox"/> Población en detalle <input checked="" type="checkbox"/> Ámbito del estudio <input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento <input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?</b>		
<b>Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>Para sí parcial debe haber valorado:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y <input checked="" type="checkbox"/> cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<b>Para sí, también debe haber valorado:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y <input checked="" type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Solo incluye EINA
<b>Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí parcial <input type="checkbox"/> No
<b>Para sí parcial debe haber valorado:</b> <input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<b>Para sí, también debe haber valorado:</b>	<input type="checkbox"/> No

<input type="checkbox"/> sesgo de selección	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y <input type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	<input checked="" type="checkbox"/> Solo incluye ECA
<b>10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?</b>		
Para sí: <input checked="" type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?</b>		
<b>Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No metaanálisis
Para sí: <input checked="" type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un metaanálisis, y <input checked="" type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e <input checked="" type="checkbox"/> investigaron las causas de la heterogeneidad		
<b>Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)</b>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Solo incluyeron ECA
Para sí: <input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un metaanálisis, y <input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y <input type="checkbox"/> combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y <input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión		
<b>12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?</b>		
Para sí: <input checked="" type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o <input checked="" type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No metaanálisis
<b>13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>		
Para sí: <input checked="" type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o <input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?</b>		
Para sí: No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?</b>		
Para sí: Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación		<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No metaanálisis
<b>16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?</b>		
Para sí:		<input checked="" type="checkbox"/> Sí

Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.	<input type="checkbox"/> No
---	-----------------------------