

## **ANÁLISIS ECONÓMICO DE LOS TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

### **Introducción:**

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante autoinmune del Sistema Nervioso Central (SNC) más frecuente. Afecta predominantemente a adultos jóvenes (relación mujer/hombre: 2/1) constituyendo aún hoy la segunda causa de discapacidad neurológica (luego de las lesiones traumáticas) en este grupo etario (entre 20 y 50 años), con un importante impacto social y personal.

La prevalencia en nuestro medio es de 18-20 casos por 100.000 habitantes, la cual se considera media.

El 85% de los casos debuta en la segunda o tercera década de la vida con una forma clínica en recaídas y remisiones (EM RR). Con el paso del tiempo la recuperación clínica post-brote o recaída es incompleta y se va acumulando discapacidad. Los estudios de "historia natural" de la enfermedad muestran que a 15 años de evolución el 50% de los pacientes pasa a una forma clínica progresiva (Secundaria progresiva EM SP). La EM no disminuye la expectativa de vida y la "duración" media de la enfermedad se calcula en alrededor de 40 años.

El impacto personal y social de la enfermedad está justamente relacionado con el grupo etario afectado y la extensa duración de la enfermedad. La tasa de desempleo se incrementa en relación directa con la discapacidad física y sobre todo con la cognitiva (presente en el 50% de los casos y relacionada con alteraciones en la memoria la atención y la función ejecutiva). También es importante la afección de la esfera afectivo-emocional con una elevada tasa de depresión (>al 50%) y de otra comorbilidad psiquiátrica.

Los costos atribuibles a la enfermedad son muy elevados (solo superados en el terreno de las patologías neurológicas por los ocasionados por la enfermedad de Alzheimer). Los costos se incrementan de manera directa con la progresión de la discapacidad tanto física como cognitiva y emocional.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad. Desde 1994 se incorporaron al arsenal terapéutico las drogas inmunomoduladoras (los distintos tipos de Interferón Beta y el Acetato de Glatiramer). Este grupo de medicamentos es conocido como "modificadores de la Historia natural de la enfermedad" porque han sido las primeras terapias que han tenido un impacto claro (si bien limitado) en el curso clínico de la EM.

### **Terapia Inmunomoduladora en EM RR**

En general estos medicamentos en los pacientes con EM RR disminuyen la tasa anual de recaídas y disminuyen la progresión de la discapacidad (medida por la

escala EDSS -*Expanded Disability Status Scale*). Algunos de ellos tienen un impacto sobre la progresión del deterioro cognitivo y todos evidencian una notable disminución de la denominada "carga lesional" (cantidad de tejido desmielinizado) y en la progresión de la atrofia cerebral en los estudios por imágenes (Resonancia magnética). Cada uno de ellos ha demostrado su eficacia en Ensayos clínicos bien diseñados (Randomizados , placebo-control, doble ciego Fase III) con una duración de dos años como promedio , si bien la mayoría ha mostrado resultados de la extensión de los estudios pivotaes. Son medicamentos en general bien tolerados y sin importantes efectos adversos, lo cual se hace muy importante dado el uso crónico de los mismos.

La EM NO es considerada actualmente una enfermedad exclusivamente desmielinizante ya que desde estadios muy tempranos ya se evidencia daño axonal. Este daño axonal se hace más evidente conforme avanza la enfermedad y esta relacionado con la instalación de una discapacidad definitiva e irreversible.

La tendencia actual y sugerencia de casi todos los Grupos médicos de especialistas en el tema es la iniciar el tratamiento lo mas precozmente posible, cuando aún el componente axonal no se ha hecho del todo manifiesto. De hecho recientemente (2001) se han cambiado los Criterios Diagnóstico de la enfermedad (Mc Donald) jerarquizando el valor de la aparición de lesiones subclínicas en la RMI como hecho equiparable a una recaída clínica. Los nuevos Criterios Diagnóstico hacen que el diagnóstico de EM se haga más precozmente y por ende se inicie el tratamiento más temprano.

### **Tratamiento de las formas Secundariamente progresivas (EM SP):**

Como se expresó anteriormente el 50% de los pacientes EM RR pasará a una forma SP a los 15 años de evolución (esto según los estudios de "historia natural" de la enfermedad). Los resultados de los estudios con Interferon Beta (no existen estudios de Acetato de Glatiramer en EM SP) en esta forma clínica son en general menos concluyentes que en las formas RR. En general se puede afirmar que solo han mostrado una eficacia marginal en aquellas formas de EM SP que cursan CON recaídas. En formas EM SP sin recaídas ningún Interferón Beta ha demostrado eficacia en los outcomes que miden discapacidad (EDSS).

La droga inmunosupresora Mitoxantrone ha sido recientemente aprobada por la FDA para formas de EM SP con recaídas así como para "formas progresivas y agresivas con recaídas" por los resultados de un estudio Fase III que avala su eficacia en los end-point primarios clínicos (progresión de la discapacidad) como de imágenes. Se administra de manera distinta a los inmunomoduladores (requiere infusión endovenosa cada 3 meses) y tiene un perfil de toxicidad diferente, con controles (sobre todo cardiológicos) periódicos y con una dosis máxima corporal total de la cual uno no se debe exceder.

## **Análisis económico de los gastos en EM:**

No cabe duda que los tratamientos inmunomoduladores han marcado un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad, pero el elevado costo de ellos mismos hace que desde muchas instancias se cuestione si su utilización está justificada. Sobre todo cuando ya no solo se trata de decisiones particulares de un paciente si no de establecer políticas de Salud y de distribución de los recursos sanitarios.

Existen varios estudios económicos con estos tratamientos en la EM RR y en la EM SP. Los mismos fueron realizados en distintos países (Reino Unido, Canadá; Suecia; USA, España, etc) todos con distinta realidad social y con políticas Sanitarias de Estado diferentes.

La mayoría de los estudios evalúa los regímenes terapéuticos con estudios del tipo Costo-consecuencia. Específicamente del tipo de Costo efectividad y costo Utilidad:

**Estudios de Costo Efectividad:** Establecen el Cociente de la **Diferencia de Costos** entre el uso de estas drogas y costos con el Manejo convencional (Control sintomático, rehabilitación, Soporte psicológico, soporte social, tratamiento de las recaídas, progresión de la discapacidad etc) Todo ello dividido por la **diferencia de efectos** entre los dos programas (siempre medido en unidades naturales –como por ejemplo recaídas evitadas, etc)

**Estudios de Costo-Utilidad:** Igual que los anteriores en el denominador del cociente también está la diferencia de los costos entre el uso de Inmunomoduladores vs. Manejos convencionales pero en este caso dividido por la diferencia de Utilidad entre las dos alternativas expresadas en **Unidades de Utilidad** y de ellas preferentemente los **Años de vida ajustados por Calidad ganados** (AVAC o **QALY**) que se establecen de acuerdo a las preferencias personales de los pacientes o “consumidores” de las intervenciones.

En general y a modo de anticipo se puede afirmar que las Evaluaciones económicas con estas drogas tienen un elevado número de sesgos en determinados puntos: determinación del curso de la enfermedad, diseño de un modelo matemático acorde, eficacia de los tratamientos, horizonte temporal elegido, determinación de los QALYs, etc. Ninguna de las existentes estimaciones de costo-efectividad es lo suficientemente robusta.

Las diferencias metodológicas entre los estudios están en relación a los elementos del numerador (tipo de costos analizados directos, indirectos, intangibles) así como también de los denominadores (como se mide progresión de la discapacidad por ejemplo) o como se realizó la obtención de los QALYs. También existen diferencias en las perspectivas de análisis (del Gerenciador o de la Sociedad) del horizonte temporal considerado, del modelo matemático diseñado y de las asunciones asumidas. Todo ello lleva a que el espectro de los

resultados revisados vaya desde estudios donde se afirma que la administración de estos medicamentos sea altamente costo-efectiva hasta otros donde el costo por QALY ganado sea de 1.6 millones de dólares.

La falta de homogeneidad en el diseño de los estudios es la responsable de la variación de los resultados y hace difícil llegar a un consenso.

### **Análisis de los factores determinantes de los estudios fármaco-económicos en EM:**

- *Determinación de los costos:* El "balance" final de la ecuación puede variar de acuerdo a la inclusión o no de determinados costos. Muchos trabajos solo consideran los **costos directos** (sobre todo los que siguen la perspectiva del Gerenciador/pagador) esto es decir en este caso los costos de los Interferones Beta y del Acetato de Glatiramer, los que como se dijo antes son muy elevados (7000 U\$S por año). Si se consideran los **costos indirectos** (cambios en la productividad del pacientes y/o cuidadores, ausencia o pérdida laboral, tiempo para otras actividades como las recreativas, etc.) y los **costos intangibles** que son aquellos difíciles de valorar monetariamente (cambios en la esfera emocional, social, familiar, etc.) la cuenta final puede ser diferente, máxime teniendo en cuenta el alto impacto social personal de esta enfermedad.
- *Diseño del modelo matemático:* El mismo persigue la intención de describir la "historia natural del problema" y el impacto de las diferentes intervenciones en los costos y los resultados. Se utilizan diversas técnicas de modelaje siendo el más utilizado el Modelo de transición de estados de Markov donde se describen diferentes estadios (en muchos de los estudios utilizando la escala EDSS con los riesgos que ello conlleva).
- *Horizonte temporal analizado:* Aquí también existe una amplia gama de tiempos analizados. En general un estudio de CE o CU con un horizonte menor a 10 años tiende a sobreestimar los costos vs los productos haciendo menos costo-efectiva a la intervención. Esto es así porque la EM es una enfermedad crónica donde todo lo "por salvar" está en los años avanzados de la enfermedad. En términos estrictamente económicos los costos son superiores a los beneficios en los primeros años de tratamiento, esta diferencia se acorta a medida que pasa el tiempo. Cuanto más largo es el horizonte temporal analizado más robusta será la información obtenida.
- *Como se determinan los diferentes "estadios de salud" del modelo:* En la mayoría de los estudios de CE y CU en EM publicados los estadios de salud del modelo son determinados por la Escala EDSS (Escala ordinal no lineal, con muy baja confiabilidad inter-operador y que mide casi exclusivamente discapacidad de la marcha y NO considera otras causas muy importantes de discapacidad como por ejemplo el Deterioro cognitivo, elemento que causa alteraciones laborales y sociales y que NO

tiene un correlato con la discapacidad motora que mide el EDSS. Los estadios de salud con "poca discapacidad" (por EDSS) pueden incluir pacientes con deterioro cognitivo y por lo tanto con dificultades laborales y sociales.

- Asunciones del modelo: Generalmente se asume que el efecto de los medicamentos inmunomoduladores es estable en el tiempo cosa que no pareciera ser así para todos los tratamientos. Está demostrado que los interferones Beta (en distinto grado según el tipo utilizado) pueden producir luego de un tiempo de uso la aparición de anticuerpos neutralizantes. Algunos de estos pacientes ven disminuida la eficacia por la presencia de estos anticuerpos.
- Forma de obtención de las utilidades (QALYs): Varía también de acuerdo a cada estudio. Este es un dato fundamental ya que estima las preferencias de los pacientes. En muchas ocasiones los datos se extrapolan de otros estudios regionales que tienden a subestimar las preferencias reales de los pacientes.

### **El caso del Reino Unido (NHS y NICE):**

En una circular de 2002 el National Institute for Clinical Excellence (NICE) anunció que los Interferones Beta y el Acetato de Glatiramer no constituían un tratamiento costo-efectivo para la EM y por lo tanto no recomendaban su cobertura general por parte del National Health System (NHS). Como resultado de dicha determinación se llegó a un acuerdo entre el Departamento de Salud y las empresas farmacéuticas desarrollando un denominado "*Esquema de riesgos compartidos*" (*risk sharing scheme*). A través de esta política el tratamiento solo es suministrado a aquellos pacientes mayores de 18 años, ambulatorios (sin asistencias en la marcha) que al menos hayan tenido dos recaídas en los últimos dos años. Se propone que estos pacientes sean "seguidos y monitoreados" durante diez años para obtener información prospectiva a largo plazo de la efectividad, CE y CU de la intervención. Los pacientes son evaluados cada año y las empresas farmacéuticas cobran si el medicamento fue eficaz.

El NICE encomendó a un grupo de especialistas de la School for Health and Related Research (SchARR) de la Universidad de Sheffield para que diseñaran un modelo nuevo (conocido como SchARR Model) para hacer un análisis propio de CE y CU de estas drogas en la EM RR.

El grupo analizó el uso de estas drogas inmunomoduladoras vs el "Manejo Convencional" (ver más arriba). El horizonte temporal fue de 20 años. Se analizaron los costos directos solamente. Se tomó como grupo de referencia para estimar la "historia natural de la enfermedad al seguimiento de la cohorte de pacientes de Canadá (London, Ontario). Se utilizó un modelo variante de Markov con estadios de salud estratificados teniendo en cuenta la escala EDSS (ver más arriba) y se analizaron "ciclos" de un año. Las asunciones incluyeron que el efecto de las terapias se mantienen siempre constantes en el tiempo y que una vez suspendida la medicación el "efecto protector" continúa. Para el análisis de CE se analizaron las recaídas y la posibilidad de progresión de la

discapacidad (otra vez por EDSS). El costo por QALY ganado estuvo entre £40000 y £90000 (dependiendo que droga se considero) El reporte del NICE define que la manera mas realista de modificar la ecuación CE o CU es intervenir en los costos de la medicación.

Esta medida del NICE ha tenido (y tiene) varios detractores. Inicialmente existen varias críticas metodológicas acerca del SchARR Model y en relación especialmente a la política que se siguió una vez conocidos los resultados.

Inicialmente un costo de £65000 (valor promedio entre los reportados) por QALY ganado está entre las intervenciones "medianamente costo-efectivas" y de ninguna manera en las "bajas o de muy mala relación costo-utilidad" (£95837 por QALY en diálisis de pacientes renales crónicos; o £95837 por QALY en la neurocirugía de un tumor maligno intracerebral-y/o £164 293 por QALY en la resucitación cardiorrespiratoria).

En otro orden de cosas el "Esquema de riesgos compartidos" puede ser una alternativa de politica de salud interesante para Administrar el presupuesto sanitario, pero "choca" con los conocimientos médicos en la materia. De hecho el limitar el uso de estas medicaciones a paciente que hayan tenido dos episodios clínicos muestra una discordancia entre la aproximación de los especialistas en re-formular los criterios diagnósticos para diagnosticar (y por ende tratar) mas tempranamente a los pacientes. Inclusive en formas MUY precoces de la enfermedad (síndromes desmielinizantes aislados con riesgo de conversión EM (esto es decir con lesiones en RMI que indiquen un riesgo elevado de transformación a EM). La Evidencia (como se expresa mas arriba) indica de que cuanto más precozmente se inicia el tratamiento mejor beneficio.

### **Estudios de CE y CU en EM SP:**

#### 1) Interferones Beta:

Como se expresó mas arriba para esta forma de EM la evidencia de eficacia de Iso Interferones Beta ya es limitada. Ya que solo se recomienda el uso de estos en aquellas formas de EM SP "activas" (esto es decir con recaídas clínicas). Por lo tanto no es de extrañar que la mayoría de los estudios de CE y CU realizados específicamente con el Interferón Beta 1b (el primero que había demostrado incisamente resultados positivos en esta forma clínica) concluyan que su uso no es costo-efectivo.

#### 2) Mitoxantrone:

Solo existe un trabajo hasta el momento realizado con esta droga inmunosupresora que fue recientemente aprobada por la FDA. Justamente el trabajo fue realizado en USA (donde Iso estudios de CE y CU en EM son escasos) y analiza conjuntamente al Mitoxantrone vs. "Manejo Convencional" y

lo mismo hace con el Interferon Beta 1 b. Utiliza un Modelo de Markov, con estadios de salud basados en el EDSS. La estimación de los QALYs fue obtenida de estudios de historia natural de Canadá. Utiliza dos perspectivas: la del asegurador (donde analiza solo los costos directos) y la de la Sociedad (incluyendo además los indirectos). El Horizonte temporal es de 10 años y se realizó análisis de sensibilidad para todas las variables. Los resultados mostraron que cuando el análisis fue de acuerdo a la perspectiva del pagador el costo por QALY ganado con Mitoxantrone fue de 58.272 U\$S , y cuando fue incluyendo los costos totales (perspectiva de la sociedad) el tratamiento con Mitoxantrone fue mas económico que el Manejo convencional.

La conclusión de este punto (EM SP) pareciera ser que la Mitoxantrone es un tratamiento costo-efectivo para esta forma clínica tanto sea bajo la perspectiva del pagador y mas aun si la perspectiva es de la sociedad. Haya que tener en cuenta que este estudio no considero los efectos adversos del tratamiento (mayores que los interferones).

### **Conclusiones:**

Es necesario reconocer que la estimación de prioridades en una Política de Salud es un proceso complejo para el cual casi nunca es valida una "solución técnica".

Si bien los costos de estos tratamientos son muy elevados, también lo son los costos sociales y personales de tener una persona discapacitada tanto física como cognitivamente durante muchos años.

La información provista por los ensayos pivotaes (y sus respectivas extensiones) es aún corta para tener información acerca del real efecto a largo plazo de estos medicamentos.

Se deben revisar metodologicamente los diseños de estudios de CU y CE en EM para consensuar trabajos que permitan sacar conclusiones conjuntas en este tópico

Si al menos (como lo indican muchos trabajos) se le gana a la enfermedad un año de vida ajustado por calidad a lo largo de los primeros 15 años de tratamiento de cada paciente , esto solo ya justificaría el tratamiento con estas medicaciones. Si el gasto económico que esta mejoría supone para los pacientes es asumible o no para cada sistema sanitario que se hace cargo del tratamiento de estos pacientes, es una pregunta adicional que es necesario valorar en cada caso particular.

Como concluye el documento del NICE ya que la evidencia de la eficacia/efectividad clínica de estas drogas parece ser la que ya esta demostrada y no es modificable , la única forma de que la ecuación CE y/o CU

mejore esta dada en la reducción de los costos (precios) de los productos. Tema de por si complicado mucho mas aún si uno agrega el hecho de que un mismo producto tiene diferentes precios en diferentes lugares del mundo

Seria sumamente importante poder tener experiencia local en estos temas y poder establecer la reales preferencias de nuestros pacientes.

## REFERENCIAS

1. Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan T, et al. Cost-effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Final report to the National Institute of Clinical Excellence, July 2001.
2. Chilcot J, McCabe C, Tappenden P, *et al.* Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *BMJ* 2003;326:522-6.[
3. Miller DH. Evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis [Commentary]. *BMJ* 2003;326:522-6.
4. Sudlow, C; Counsell, C Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. *BMJ* 2003;326:388-392
5. Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ* 1999; 319: 1529-1533[
6. Kendrick M, Johnson KI. Long term treatment of multiple sclerosis with interferon beta may be cost-effective. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 45-53
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
8. National Institute for Clinical Excellence. *Full guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis.* London: NICE, 2002:1-25.
9. Ellis SJ Bad decision NICE. *Lancet.* 2002 ;359(9304):447
10. Phillips CJ. The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment. *CNS Drugs.* 2004;18(9):561-74
11. Parkin D., Jacoby A., McNamee P. et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon Beta :an appraisal of cost-effectiveness and quality of life *.J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:144-149
12. Amato MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease-modifying agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Oct;5(10):2115-26
13. Association of British Neurologists. *Guidelines for the use of beta interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis.* London: ABN, 2001.(accessed 20 November 2002).
14. Phillips C.J.; Gilmour L.; Gale R.A cost utility model of interferon beta-1b in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis *Journal of Medical Economics* Volume 4, 35-50. 2001

15. Touchette D; Durgin T, Wanke L et al A cost-utility analysis of Mitoxantrone Hydrochloride and Interferon Beta1b in the treatment of patients with secondary progressive MS. *Clin Therapeutics* Vol 25 2 2003 : 611-634
16. Fisk JD, Brown MG, Sketris IS et al A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):58-63
17. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy RJ, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146
18. Weinschenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-1056
19. Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999; 122: 1941-1949