

**ESTUDIO FARMACOECONÓMICO; EVALUACIÓN DE COSTO-EFECTIVIDAD
DEL USO DE BRIVARACETAM COMO TERAPIA DE ADICIÓN EN CRISIS
FOCALES, CON DATOS EN ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE POBLACIÓN
MEXICANA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

M.C., Médico farmacéutico y MBA: IVÁN GONZÁLEZ GÓMEZ

Director de Tesis: Dr. en C. Jorge Eduardo Herrera Abarca

Co-director de Tesis: M. en C. Sara Eugenia Hernández Góngora

Asesor: Dr. en C. Darwin Eduardo Elizondo Quiroga

GUADALAJARA, JALISCO, JULIO, 2021



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y DISEÑO
DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.**

**Estudio farmacoeconómico; evaluación de costo-efectividad del uso de
Brivaracetam como terapia de adición en crisis focales, con datos en estudios
aleatorizados de población mexicana.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

M.C. con especialidad en medicina farmacéutica y MBA:

IVÁN GONZÁLEZ GÓMEZ

GUADALAJARA, JALISCO, JULIO, 2021

JUNTA DIRECTIVA

Director de Tesis

Dr. en C. Jorge Eduardo Herrera Abarca

Co-directora de Tesis:

M. en C. Sara Eugenia Hernández Góngora

Asesor:

Dr. en C. Darwin Eduardo Elizondo Quiroga

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo no tuvo financiamiento alguno, solo se obtuvieron las bases de datos previamente solicitadas a la empresa UCB, así mismo otorgadas por la empresa.



Guadalajara, Jalisco a 7 de julio de 2021

CONSEJO INSTITUCIONAL DE POSGRADO
DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN
TECNOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.
PRESENTE

Los abajo firmantes miembros del comité tutorial del estudiante **Iván González Gómez**, una vez leída y revisada la Tesis titulada “Estudio farmacoeconómico; evaluación de costo-efectividad del uso de Brivaracetam como terapia de adición en crisis focales, con datos en estudios aleatorizados de población mexicana.” aceptamos que la referida tesis revisada y corregida sea presentada por el estudiante para aspirar al grado de Maestro en Investigación Clínica, con la opción terminal de Farmacología Clínica durante el examen correspondiente.

Y para que así conste firmamos la presente al día 7 del mes de julio del año 2021.

Nombre y firma

Dr. en C. Jorge Eduardo Herrera Abarca/ Director

Nombre y firma

Dra. y Mtra. en C. Sara Hernández Góngora/ Codirectora

Nombre y firma

Dr. en C. Darwin Elizondo Quiroga/ Asesor

Oficio de aprobación (coordinador de posgrados)



GOBIERNO DE
MÉXICO



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



Guadalajara, Jalisco, a 14 de julio de 2021
CP/772/2021

IVÁN GONZÁLEZ GÓMEZ
ESTUDIANTE DE LA MAESTRÍA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
NÚMERO DE MATRÍCULA 1804FC6456
PRESENTE

Por este medio le informo que el trabajo recepcional “Estudio farmacoeconómico; evaluación de costo-efectividad del uso de Brivaracetam como terapia de adición en crisis focales, con datos en estudios aleatorizados de población mexicana” desarrollado bajo la dirección del siguiente comité tutorial:

Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca. Director
Dra. Sara Eugenia Hernández Góngora. Co-directora
Dr. Darwin Eduardo Elizondo Quiroga. Asesor

ha sido aprobado para su impresión definitiva y defensa correspondiente para la obtención del grado de Maestro en Investigación Clínica.

Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Mtra. Fátima Gabriela Ordóñez de la Cruz
Coordinadora de Posgrados



AGRADECIMIENTOS

Este análisis y esfuerzo en la maestría se lo quiero dedicar a mi esposa; María de la Luz Sánchez Llamas, que, de no ser por ella, el ímpetu no hubiera llegado a mis células ni a mi ser, gracias a ella por apoyarme aun en los momentos más difíciles de mi estudio.

Agradezco también al Dr. Pablo Gárate quien ha sido mi guía durante los últimos años en mi ejercicio dentro de la industria farmacéutica, también a la Dra. Sara Hernández quien codo a codo impulsó esta tesis. A mi madre y hermana que aun a la distancia mandan sus mejores vibras.

De igual forma agradecer al Mtro. Omar Zanela por sus asesorías como experto en farmacoeconomía.

I.	Índice de contenido.	Página
	Abreviaturas y símbolos.	2
	índice de tablas y figuras	2
	Resumen	4
	Introducción	7
	Marco teórico	10
	Planteamiento del problema	17
	Justificación	18
	Hipótesis	19
	Objetivo	20
	Metodología	21
	Resultados	28
	Seguridad	42
	Discusión de resultados	43
	Conclusiones	47
	Impacto social	49
	Perspectivas	52
	Referencias	53
II.	Índice de cuadros, tablas, gráficas y/o figuras.	
	Fig. 1. Árbol de decisiones con datos.	29
	Tabla 1. Precios de FAEs en mercado	30
	Tabla 2. Promedio de precios en 1, 2 y más FAEs	31
	Tabla 3. Promedio de precio en cantidad de FAEs	32
	Fig. 2. Árbol de decisiones con costos	33
	Tabla 4. Porcentaje de eficacia.	35
	Tabla 5. Resultados de AICR	36
	Tabla 6. Análisis de estadístico de eficacia	37
	Tabla 7. Relación de Pearson entre dosis BRV	39
	Tabla 8. Saphiro Wilk	39
	Tabla 9. Análisis Holm-Sidak	41
	Fig. 3. Reporte eventos adversos	42

III. Abreviaturas y símbolos

AICR – Análisis incremental de costos y resultados

BRV- Brivaracetam

BI – Budgetary Impact (impacto presupuestal)

BIA – Budgetary Impact Analysis (análisis de impacto presupuestal)

CD – Costos directos

CI – Costos Indirectos

CT – Costo total promedio de tratamiento

EA – Evento adverso

EF – Estudios de Farmacoeconomía

FAE – Fármaco antiepiléptico

FPP - Frontera de posibilidades de producción

IMSS – Instituto Mexicano del Seguro Social

IEC/IRB – Comité de ética independiente

ISSSTE – Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

LEV - Levetiracetam

LTFU – Long term follow up (seguimiento a largo plazo)

PBO - Placebo

PD – Países desarrollados

POS – Crisis de inicio parcial (focal)

PGS – Crisis de inicio generalizada.

QoL – Quality of Life (calidad de vida)

SUDEP – Muerte repentina inesperada en epilepsia (por sus siglas en inglés)

SV2A – Vesícula sináptica 2A

TAEA – Evento adverso relacionado a tratamiento (por sus siglas en inglés)

UCB – Union Chemie Belgique

1. Resumen

En este estudio de Farmacoeconomía (FE) se evaluó el costo-efectividad del nuevo fármaco antiepiléptico (FAE) Brivaracetam (BRV), lanzado en México en 2017. Este análisis farmacoeconómico es de tipo retrospectivo, debido a que los datos analizados se obtuvieron de los estudios clínicos pivotaes realizados y concluidos a nivel internacional con población mexicana. Los estudios FE son importantes para la toma de decisiones en salud, tanto para la adquisición como para la prescripción de insumos por parte de las instituciones públicas o privadas.

En la conducción de este estudio se revisó el costo de cada uno de los medicamentos que se utilizan como primera opción, en el tratamiento de crisis focales, o los de base en los que los pacientes estaban en tratamiento previo. Se hace este estudio con base en los datos de los estudios pivotaes que se realizaron a nivel mundial para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento Brivaracetam; estudios N01379 y N01199 (NCT00150800 y NCT01339559) respectivamente, en los que México participó con más de 10 sitios de investigación, los cuales eran estudios de seguimiento a largo plazo LTFU (por sus siglas en inglés, Long Term Follow Up). Estos estudios evaluaron la eficacia, apego y seguridad de este medicamento durante largo plazo, ya que fueron extensión de los protocolos pivotaes, y en estos estudios de seguimiento a largo plazo los pacientes estuvieron participando por más de tres años.

Se analiza el costo que se tiene al agregar el medicamento BRV comparando con los costos originales de los FAEs de base, la eficacia observada y evaluada en los resultados de estudios clínicos, y se realiza solo con los datos de pacientes mexicanos, mismos que firmaron consentimiento informado y los protocolos fueron aprobados por comités de ética y por Cofepris en México.

Esta evaluación valoró los costos que se ejercen por parte del paciente y de los hospitales al adquirir medicamentos y aunque se tiene la indicación de BRV como terapia de adición en crisis focales, al tener una mejor eficacia, se pueden reducir los costos de más medicamentos adjuntos y mejoría, tanto en la seguridad como en la economía del paciente.

Es necesario informar que el análisis de eficacia no se pudo realizar con resultados de cada paciente, solo se obtuvieron los resultados de porcentaje de reducción de crisis a nivel poblacional de la muestra estudiada, al contrario de los costos por paciente en el consumo de medicamentos, que este caso si se contó con todos los datos de costos de FAEs.

En un país como México que requiere evaluar y sopesar el costo de diversos medicamentos para cubrir el tratamiento de pacientes, es primordial realizar este tipo de estudios.

Este estudio es de coste-efectividad basándose solo en los datos de población mexicana, y se realizó un árbol de decisiones para iniciar y valorar los costos de cada medicamento, incluyendo el medicamento de estudio. Ya que se deben comparar todas las opciones posibles.

El apego a tratamiento es sobre el 90% en todos los pacientes y la seguridad del medicamento en un tratamiento a largo plazo nos hace saber el perfil de seguridad de BRV agregado a más FAEs de base. De los análisis realizados se observa que el agregar BRV a la terapéutica previa de FAEs de base se mejora la eficacia, ya que reduce en más del 50% las crisis por mes en pacientes de la muestra. Se aumenta en promedio \$1900 al tratamiento mensual, pero se corrobora que disminuye la frecuencia de crisis hasta en un 80% de pacientes tratados a partir de un año y a los dos años de tratamiento combinado. Los resultados de eficacia se valoraron en promedio de la población, no por paciente individual debido a que al final de la evaluación no se contaron con los datos individuales de los pacientes, solo el promedio en eficacia, al contrario de los datos de medicamentos de base y por ende el cálculo de costo basal por paciente que si se contó con el dato.

El análisis de costo efectividad incluye el análisis de correlaciones de Pearson que se realizó con base a los costos mensuales de FAEs de base, BRV agregado y los resultados de eficacia por meses.

Se observa que aumenta significativamente el nivel de éxitos con todas las dosis; particularmente en dosis de 50, 100, 150 y 200mg, dosis terapéuticas, conforme aumenta el tiempo de tratamiento, con P significativa en la mayoría de las correlaciones.

Los resultados muestran una reducción de crisis en los pacientes que concluyeron ambos protocolos, y que se analizan de manera acumulada.

Así mismo se determina que el costo de agregar un medicamento nuevo como FAE es esperado particularmente en los controles a largo plazo y en los pacientes multitratados.

El análisis farmacoeconómico de costo-efectividad en relación a pacientes que culminaron los estudios de seguimiento, nos da una efectividad de 93% sobre los 93 meses de tratamiento, con un costo calculado de éxito de \$2,732.00 en comparación a \$ 865.1 MXN de fracaso en pacientes con 1FAE de base más BRV. Así un costo calculado de éxito de \$4,307.9 en comparación a \$2,441.00 de fracaso en pacientes con ≥ 2 FAES más BRV.

2. Introducción

Los estudios de economía de la salud han tenido una contribución esencial por basar las discusiones en el sector sanitario, no en deseo, sino en evidencias. La farmacoeconomía (FE) es la identificación, medición y comparación de los costos y consecuencias (clínicas y económicas) de los productos farmacéuticos. (Drummond, 2015)

En la actualidad, en la mayoría de los países e instituciones sanitarias, los recursos que pueden ser destinados al gasto farmacéutico son limitados, por lo que es necesario racionalizar su consumo y priorizar en la asignación de estos recursos a las opciones que presenten por sus resultados mayores ventajas económicas.

Los estudios de FE, principalmente el de Costo-efectividad, permiten conocer cuál es la eficiencia y el costo de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en el mercado para tratar las distintas enfermedades, y, por lo tanto, nos ayudarán a determinar que opciones terapéuticas deberían emplearse de forma rutinaria o prevalente. (Drummond, 2015)

Hay distintos tipos de estudios de FE: análisis de coste-beneficio, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis de minimización de costes y estudios de coste de la enfermedad, que pueden realizarse a través de diseños prospectivos (acompañando a ensayos clínicos y estudios observacionales); retrospectivos o predictivos (a través de modelos farmacoeconómicos), e integrándose en las diferentes fases del desarrollo clínico de los medicamentos, y muchos de ellos postregistro. (Drummond, 2015)

Los primeros países en solicitar Estudios farmacoeconómicos (EF) como un requisito legal para decidir el reembolso de los nuevos medicamentos, fueron primero Australia y después Canadá (Klein, 2015) , aunque su implementación como parte de la epidemiología es muy anterior (Laporte y Tognoni, 1983). En estos momentos, existen cinco países europeos donde es un requisito legal la presentación de EF con los nuevos medicamentos que se registren, como un criterio complementario para la negociación del precio y reembolso, como son Portugal, Holanda, Finlandia, Noruega y Dinamarca. (Klein, 2015) Existe un sexto país, Reino Unido, donde se ha creado

un organismo oficial (NICE), que se encargará en un futuro de decidir cuáles de los nuevos medicamentos comercializados serán reembolsados con cargo al SNS británico. Uno de los criterios que tendrá en cuenta este organismo a la hora de tomar decisiones, será la eficiencia del nuevo compuesto respecto a los ya existentes, por lo que la presentación de EF a este organismo cuando se vaya a solicitar el reembolso será, prácticamente, imprescindible. (Klein, 2015). En México, se empieza a aplicar esta medida, pero se desconocen los atributos de la información solicitada por la entidad regulatoria mexicana, la COFEPRIS.

La salud en México es un hito que día con día acrecienta su distancia para la población, se ha convertido en una meta cada vez más difícil de alcanzar para el ciudadano promedio. El acceso a una atención eficaz y de calidad conlleva un cúmulo de sucesos, en los que el factor determinante es el costo de los medicamentos. (Avalos-Ruvalcaba, 2017) Sin embargo, existen medidas de valoración económica que pueden ser aplicadas desde la consulta médica hasta la dispensación de la terapia preestablecida. Esto implica respetar la Ley General de Salud en materia de medicamentos y la política farmacéutica mexicana por parte de todos los profesionales que participan en el proceso de salud-enfermedad. (Avalos-Ruvalcaba, 2017)

Es innegable que en la actualidad México atraviesa por una crisis del sector salud, tanto público como privado; en el sector público el exceso de derechohabientes, la falta de infraestructura y personal, hace de esta alternativa de otorgar tratamiento a pacientes en un país en vías de desarrollo, un problema que puede ser inconmensurable, en el cual si bien algunos pacientes tienen la fortuna de ser atendidos en su momento, otros no, lo cual crea una asimetría epidemiológicamente riesgosa. (Avalos-Ruvalcaba, 2017) y en muchos casos resuelta con cargo al bolsillo del paciente.

En ese sentido, es imposible negar que cuando el equilibrio entre la salud y la enfermedad se pierde, el esfuerzo por recobrarlo implica un diagnóstico, que si es errado puede tener consecuencias deletéreas; por ello, es importante contemplar en

este binomio salud-enfermedad una terapéutica adecuada, partiendo de una perspectiva farmacoterapéutica que sea acorde e individualizada al nivel socioeconómico, pues la comercialización de la salud que existe en la actualidad no permite brindar una atención de calidad a la población. (Avalos-Ruvalcaba, 2017)

Pese a la crisis financiera que atraviesa México, muchas personas optan por la atención privada, desafortunadamente la gran limitante en este sentido es el costo que implica para la población en general.

Al analizar el precio de la atención médica en México, se observa que el costo unitario para una consulta de atención familiar es de alrededor de 631 pesos, en tanto que la consulta por otro especialista puede llegar hasta los 1000 pesos o mucho más, en el sector privado, todo esto sin mencionar el costo del tratamiento farmacológico que puede variar dependiendo del cuadro clínico. (Avalos-Ruvalcaba, 2017)

Por otra parte, desde un enfoque económico-social, el panorama es igualmente preocupante, que de los 119 millones de mexicanos que habitan el país, solo 50.7 millones son económicamente activos, esto es menos de la mitad de la población del país y de estos 67.25% gana menos de cinco mil pesos al mes, solo 6.58% los mexicanos ganan más de cinco salarios mínimos. (Avalos-Ruvalcaba, 2017)

3. Marco teórico.

- Epilepsia.

La epilepsia afecta a casi 70 millones de personas en todo el mundo. En aproximadamente el 35% de los pacientes, en particular aquellos con epilepsia focal, no se controla mediante el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs). Esta proporción ha cambiado poco desde los años noventa, a pesar de la introducción de FAEs de tercera generación con diversos mecanismos de acción, destacando una necesidad insatisfecha de un tratamiento más efectivo. (Klein, 2015)

En epilepsia focal refractaria no se logra suprimir a las crisis, por lo que el objetivo terapéutico es la reducción máxima de la frecuencia y severidad de crisis, primero a obtener con terapia de base y luego mejorar con la adición de los nuevos fármacos tipo Brivaracetam (**BRV**) (Klein, 2015), o equivalentes.

En México se han realizado múltiples estudios para valorar la prevalencia de la epilepsia, la mayoría muestran cifras mayores que las estimadas a nivel mundial y con gran variabilidad en las estimaciones entre ellas; las diferencias en sus resultados podrían relacionarse a cambios metodológicos y de la población que han sucedido a través del tiempo. Debido a su prevalencia la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más importantes del mundo; la recurrencia de crisis, así como sus consecuencias físicas y psicológicas la hacen una enfermedad desgastante y devastadora para quien la padece y su entorno familiar y social. (Noriega-Morales, 2020)

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes del mundo, y aunque es una enfermedad tratable, usualmente requiere de tratamiento de por vida y en ocasiones manejo quirúrgico. Los altos costos de su atención se relacionan con su estudio, tratamiento, hospitalización por complicaciones, así como pérdida de empleo, de ingresos y trabajo laboral o doméstico. En una revisión sistemática de estudios internacionales se han calculado los costos directos (CD) del sistema de salud anuales por paciente en países desarrollados (PD) de 1,736 a 2,813 dólares (2,384 dólares en el primer año de diagnóstico) y de 5,848 dólares anuales en pacientes que consultan por cirugía de epilepsia; la mayor parte de los costos comprende los fármacos antiepilépticos y los servicios hospitalarios. (Noriega-Morales, 2020)

La magnitud económica del manejo de la epilepsia está determinada por su influencia sobre la actividad laboral de los pacientes, por el coste del tratamiento farmacológico para éstos y para el sistema sanitario, y por su repercusión en el ámbito mundial. (Argumosa, 2000)

La era de los FAEs comenzó hace más de un siglo con los barbitúricos. Desde entonces han ido apareciendo nuevos fármacos agrupados en generaciones con diferentes mecanismos de acción. Los FAEs clásicos o de primera generación [fenitoína (DPH), fenobarbital (FB), CBZ, ácido valproico (VPA), primidona, etosuximida (ESM)] demostraron ser eficaces, pero con importantes efectos secundarios. Posteriormente, han ido surgiendo FAEs de segunda generación [vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), topiramato (TPM), felbamato, TGB, gabapentina (GBP), oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LEV), zonisamida (ZNS), pregabalina (PGB) y lacosamida (LCM)] con mejor perfil de seguridad y no inferiores a los anteriores en cuanto a eficacia. (Alonso, 2017)

- Brivaracetam (BRV)

Hasta la fecha, el programa de desarrollo clínico de BRV ha incluido dos estudios de fase 3 de dosis fija en adultos con epilepsia focal no controlada, con dosis que oscilan entre 5 y 100 mg / día, además de los requeridos para su registro sanitario. Un estudio mostró una reducción de la frecuencia de la crisis estadísticamente significativa con BRV adyuvante 50 mg / día en comparación con placebo (PBO). (Klein, 2015)

Mecanismo de acción El brivaracetam (BRV) es un ligando selectivo y de alta afinidad de la proteína vesicular sináptica 2A 2, que ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos y la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como tratamiento complementario para adultos (≥ 16 años) con crisis de inicio parcial (focal) (POS). (Klein, 2015)

Eficacia terapéutica. BRV ha demostrado eficacia y tolerabilidad en los estudios de fase 2b y fase 3 con períodos de tratamiento de ≤ 16 semanas. Sin embargo, la naturaleza crónica de la epilepsia requiere que los medicamentos se administren durante períodos de tiempo sustancialmente más largos; por lo tanto, es necesario que los FAE demuestren efectividad a largo plazo, lo cual está poco estudiado mediante la eficacia por extensión para la mayoría de los FAE nuevos. (Toledo, 2015)

En el estudio de Klein se evaluaron 768 pacientes asignados al azar al uso de BRV, es uno de los estudios de intervención más grandes realizados hasta la fecha en pacientes con epilepsia. Sus datos demuestran que BRV como adyuvante 100 y 200 mg/día, asociado a otros FAEs tuvieron un efecto robusto y estadísticamente significativo para ambos resultados de eficacia coprimarios: reducción porcentual en la frecuencia de las crisis sobre **PBO** por 28 días y una tasa de respuesta ≥ 50 . Los resultados positivos del estudio se comparan favorablemente con estudios previos de dosis fija de fase 3 de BRV, que incluyeron pacientes que recibieron Levetiracetam (LEV) concomitante (limitado al 20% de los pacientes). Los análisis de eficacia secundarios también respaldaron la eficacia de BRV tanto para las dosis de 100 como de 200 mg / día, incluidas las tasas de libertad de crisis (sin presencia de crisis en lapso de un año o más) significativamente más altas (5.2% y 4.0%, respectivamente) versus PBO (0.8%). (Klein, 2015)

A pesar de la terapia con fármacos antiepilépticos (FAE), 20 a 30% de los pacientes continúan teniendo crisis. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados experimentan reacciones adversas leves a moderadamente graves. Este problema de tolerabilidad se agrava en pacientes que requieren politerapia para controlar su condición. Por lo tanto, el tratamiento eficaz de la epilepsia sigue siendo una importante necesidad no satisfecha. (Henning, 2017)

El objetivo del análisis del estudio de Toledo fue evaluar la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y el resultado de la co-terapia de BRV para el tratamiento complementario de pacientes con Crisis de origen parcial (POS, por sus siglas en inglés). En comparación con los datos de los estudios de fase 2b y 3 a corto plazo, la revisión de los datos agrupados a largo plazo proporciona una mayor capacidad para detectar eventos adversos (EA) poco frecuentes o raros, o EA que pueden manifestarse solo después de períodos de exposición superiores a la duración de estudios individuales. Estudiar el tratamiento durante un período más largo también permite evaluar la mejora sostenida en el control de las crisis, que puede fluctuar en algunos pacientes. Los tratamientos efectivos a largo plazo pueden disminuir la carga asociada con el cambio de un FAE a otro FAE, mejorando así la calidad de vida del paciente (QoL) y reducir los costos de tratamiento en aquellos pacientes con regímenes de tratamiento estables. (Toledo, 2015)

En otro estudio se presentaron los datos agrupados de resultados de seguridad y crisis de más de 2,000 pacientes adultos con epilepsia que recibieron, o están recibiendo actualmente, BRV (50-200 mg / día) durante los estudios de fase 2b y 3 de BRV y su seguimiento a largo plazo asociado seguimiento a largo plazo (LTFU, por sus siglas en inglés *long term follow up*) estudios, con > 8 años de tratamiento en algunos pacientes. En la población de seguridad, la exposición total al BRV fue de 5,339.4 años-paciente, que van desde la exposición de <1 mes en 43 (2.0%) pacientes, ≥ 8 años en 41 (1.7%) pacientes y ≥ 8.5 años en 3 (0.1 %) paciente. En la población de seguridad modificada, los pacientes de los estudios básicos y de LTFU que recibieron una dosis modal de BRV de 50–200 mg / día demostraron tasas de retención a los 6, 12, 24 y 60 meses de 91.0%, 79.8%, 68.1 % y 54.4%, respectivamente, basados en estimaciones de Kaplan-Meier medidas desde el comienzo de la exposición. (Henning, 2017)

En el estudio de Toledo, de los 2,186 pacientes en la población de seguridad, 1,848 (84.5%) reportaron ≥ 1 TEAE (Evento adverso relacionado a tratamiento, por sus siglas en inglés) y 1,184 pacientes (54.2%) reportaron ≥ 1 TEAE que el investigador consideró que estaban relacionados con el tratamiento. No hubo evidencia que sugiriera que el número de pacientes que informaron TEAE o TEAE relacionados con el tratamiento aumentó con mayor dosis de BRV en esta agrupación de pacientes. En general, y con todas las dosis, excepto 200 mg / día, el TEAE reportado con mayor frecuencia fue dolor de cabeza (13.9–24.8%), con mareos (15.4%) el TEAE más frecuente en el grupo de dosis de 200 mg / día. Otros TEAE reportados por >10% de la población de seguridad fueron, somnolencia, nasofaringitis, fatiga y crisis. (Toledo, 2015).

Los pacientes que habían recibido BRV durante ≥ 2 meses mostraron mejoras medias sustanciales en la detección total de cuestionario QOLIE-31P durante los primeros 42 meses de tratamiento, y muchos pacientes mostraron mejoras clínicamente significativas, esto en estudios clínicos pivotaes. (Toledo, 2015)

La elección del FAE más adecuado depende principalmente del tipo de epilepsia del paciente, su efectividad y el perfil individual de tolerabilidad y efectos adversos; por tal motivo es que se evaluó BRV como nuevo FAE (Toledo, 2015). En general, los nuevos medicamentos se toleran mejor, aunque no siempre son más efectivos. Al comparar tratamientos, es importante comparar;

- (1) medicamentos con la misma indicación [en este caso, medicamentos complementarios para las crisis epilépticas de inicio parcial (POS)];
- (2) la necesidad de titulación y duración de la misma (velocidad para estabilizar al paciente);
- (3) formas farmacéuticas disponibles para diferentes situaciones clínicas;
- (4) dosificación (que influirá en el cumplimiento a largo plazo);
- (5) costo por tratamiento por día (asequible para el servicio de salud);
- (6) eficiencia y efectividad en la vida real; y (eficacia; capacidad para producir el efecto deseado. Efectividad; capacidad para producir efecto o ser eficaz. es un término estadístico que representa el grado de eficacia en la aplicación de una técnica)
- (7) perfil de seguridad e interacciones (asociado con ser un fármaco de primera, segunda o tercera generación). (Barrachina-Martinez, 2017)

Es importante entender que para el tratamiento adecuado de las crisis epilépticas se debe centrar en;

- (1) El tratamiento antiepiléptico se centra en lograr la mayor reducción en el número de crisis epilépticas mientras minimiza los efectos adversos y la toxicidad a largo plazo en la medida de lo posible.
- (2) La evidencia clínica muestra que la monoterapia con fármacos antiepilépticos (FAE) es efectiva en el 70% de los pacientes.
- (3) El 30% restante necesita tratamiento complementario para controlar las crisis y, de estos, aproximadamente el 25% tiene epilepsia que es difícil de controlar, refractaria o resistente a los FAEs. Esta es la población candidata a recibir tratamiento complementario como el BRV o análogos.
- (4) Esto implica dificultad para el neurólogo en su manejo y la necesidad de estudiar otras estrategias de tratamiento u optimizar los tratamientos farmacológicos disponibles.
- (5) La importancia de la epilepsia refractaria radica en la disminución significativa de la calidad de vida con, además, la presencia de morbilidades asociadas (la depresión es la más frecuente) y una mayor probabilidad de muerte prematura en comparación con los pacientes con epilepsia controlada. (Barrachina-Martinez, 2017)

Revisemos un poco de costos. El costo directo anual de la epilepsia en España se estima en € 2978 / paciente en el caso de la epilepsia controlada y entre € 4964 y € 6935 por paciente para la epilepsia no controlada, es decir, el costo es entre 1.7 y 2.3 veces mayor para los pacientes no controlados que los controlados. Esta proporción alcanza 2,7 veces mayor en la epilepsia infantil. Además, la epilepsia no controlada se asocia con un mayor consumo de recursos sanitarios, una menor calidad de vida y una mayor incidencia de depresión severa. Por lo tanto, supone una carga considerable para el Servicio Nacional de Salud y la sociedad, ya que los niveles severos de ansiedad y depresión están asociados con costos muy altos para el sistema de salud. (Barrachina-Martinez, 2017)

Cuando se introduce un nuevo medicamento en la cartera existente para una enfermedad, el análisis de impacto presupuestario (**BI**, por sus siglas en inglés *Budgetary Impact*) para el nuevo medicamento es una herramienta importante para ayudar a tomar decisiones. Se implementa un análisis de impacto presupuestario (**BIA**, *Budgetary Impact Analysis*) para evaluar la sostenibilidad del uso de una nueva tecnología, en este caso un nuevo medicamento. Como tal, el objetivo del estudio fue determinar el **BI** de la introducción de **brivaracetam** a la cartera de medicamentos aprobados en España como terapia complementaria para el tratamiento de POS en pacientes mayores de 16 años con un horizonte temporal de 5 años en el Comunidad Valenciana (VC), una región española con una población de 5 millones. (Barrachina-Martinez, 2017).

Para comprender más de economía, referiremos a continuación; **Estimación de Costos**. Para calcular los costos diarios promedio de cada medicamento, se utilizaron datos del Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad y **BOT-PLUS**, utilizando el precio en fábrica. Todos los FAEs, excepto el **brivaracetam**, tienen una fase de titulación al iniciar el tratamiento, que varía entre varios días y varias semanas. Durante esta fase, el tratamiento no es efectivo, ya que la dosis se incrementa gradualmente diariamente hasta alcanzar la dosis efectiva. Los costos asociados con este período de titulación para cada medicamento deben reflejarse en el modelo y se calcularon a partir de la escala de dosificación dada en la ficha técnica aprobada para cada uno durante el período de tiempo establecido para alcanzar la dosis de tratamiento efectiva. Estos costos de valoración se han distribuido a lo largo de los 5 años del estudio. Solo 22.676 (84%) de los pacientes diagnosticados con epilepsia en la base de datos tomó FAE para el tratamiento y, como tal, este estudio se centra en ellos. De este 84% de pacientes,

El 61,9% son tratados con monoterapia (14.035) y el 38,1% con tratamientos complementarios (8641). (Barrachina-Martinez, 2017)

La dosis y frecuencia de administración se basa en la ficha técnica de cada producto. El costo farmacológico de las terapias estudiadas está vinculado a la dosis administrada. El número de días de tratamiento considerado es de 365 días por año. (Henning, 2017)

La adherencia al tratamiento se define como: "la medida en que el comportamiento de una persona: tomar medicamentos, seguir una dieta y / o realizar cambios en el estilo de vida, corresponde con las recomendaciones acordadas por un proveedor de atención médica". En consecuencia, la no adherencia al tratamiento se define como cualquier desviación de las recomendaciones del proveedor de atención médica, tanto con respecto al tiempo como a la dosificación de un régimen prescrito. Hay muchas consecuencias potenciales de la no adherencia a los planes de tratamiento de FAE, incluyendo recaída de crisis, estado epiléptico, ingreso hospitalario y mayores costos de atención médica. Además, la Muerte repentina inesperada en epilepsia (SUDEP) se ha relacionado con la falta de adherencia. (Henning, 2017)

El incumplimiento puede deberse a malentendidos entre el médico y el paciente con respecto a la dosis o medicamento acordados. La baja adherencia está relacionada con dudas sobre la necesidad de FAE, preocupaciones sobre el tratamiento de FAE, limitaciones en la capacidad y los recursos, y la percepción de no estar involucrado en las decisiones de tratamiento. La no adherencia puede ser involuntaria, es decir, el paciente olvida tomar una dosis o inadvertidamente toma una dosis incorrecta. Sin embargo, la no adherencia también puede ser intencional; el paciente, por varias razones, elige no seguir el plan de tratamiento de FAE acordado. (Henning, 2017)

En varios estudios sobre la no adherencia, la tasa de libertad de ataques en las poblaciones respectivas no está incluida 15 o alrededor del 30%. Los estudios sobre la no adherencia al tratamiento en la epilepsia refractaria es, hasta donde sabemos, escasos. Un estudio de los Estados Unidos, que define la epilepsia refractaria como aquellos que actualmente usan tres o más FAE, independientemente de la tasa de crisis, reveló una tasa significativamente más alta de adherencia al tratamiento en estos pacientes en comparación con los pacientes que usan menos. (Soto, 2007)

4. Planteamiento del problema.

Se desconoce la efectividad de BRV en el manejo de pacientes mexicanos con epilepsia focal refractaria manejados con FAE de primer orden. El estudio permite abordar las siguientes preguntas:

¿En las opciones terapéuticas farmacéuticas, se tiene opción de tratamiento para la reducción de crisis en apoyo a otros FAEs?

¿Se tiene dentro de las opciones terapéuticas actuales para crisis focales, un FAE con eficacia que ayude a la reducción de crisis y que el aporte monetario en la adquisición sea asequible?

(1) La economía de la salud es un parámetro necesario para revisar en el tratamiento farmacológico de pacientes.

(2) El manejo terapéutico del paciente con diagnóstico de crisis epilépticas focales, debe realizarse de manera que evalúe no solamente la patología, se empieza con un diagnóstico certero y en trabajo en equipo, pues el diagnóstico concluyente de epilepsia o crisis puede llevar más de dos años.

(3) Se recomiendan evaluaciones o mediciones que darán conocimiento en la farmacoeconomía del tratamiento de pacientes con esta patología, evaluaciones que no se han llevado a cabo en México.

(4) La mayoría de los medicamentos que salen al mercado no se les realiza un estudio farmacoeconómico, particularmente en las economías emergentes, tal es el caso de México.

(5) El conocimiento de costo efectividad permitirá entender el costo que eroga el paciente o el sistema de salud y que pueda dar una mejor solución a tomadores de decisión para incluir medicamentos nuevos.

5. **Justificación.**

Este estudio lo justifico para poder tener un análisis del costo y efectividad del medicamento BRV, que servirá para mejores tomas de decisiones; desde la prescripción, así como la adquisición de medicamento.

La justificación de este estudio farmacoeconómico, **es revisar la eficacia y analizar el costo**, en el uso del nuevo FAE, BRV, para tratamiento de crisis refractaria de origen focal, en población mexicana.

Hemos revisado que es un nuevo FAE y que tiene eficacia en reducción de crisis durante la evaluación en estudios pivotaes y es necesario saber el costo para la adquisición del medicamento, y poder obtener datos en el tratamiento adecuado de la enfermedad, así como la valoración económica del mismo.

6. Hipótesis

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo no es necesario enunciar una hipótesis del tipo de hipótesis nula (H_0) e hipótesis alternativa (H_1)

El tratamiento de Brivaracetam como tratamiento adjunto en crisis focales, es no superior cuando se requiere un segundo FAE, con valoración a efectividad.

El agregar el BRV a terapia de base como FAE será más costoso en pacientes con crisis focales y de mayor efectividad.

Estas son opciones de hipótesis, aunque al ser un estudio farmacoeconómico no son obligatorias.

7. Objetivo general

- Valorar el costo efectividad del uso de Brivaracetam en tratamiento adjunto en pacientes con crisis focales. Comparando los grupos que recibieron 1 FAE+ BRV y los que recibieron 2 o más FAES+BRV

Objetivos específicos

1. Evaluar los costos por medicamento.
2. Valorar la reducción de frecuencia de crisis, lo cual hace relación a eficacia en el control de la enfermedad.
3. Evaluar los costos de terapia de adición en fármacos de base en pacientes que estuvieron con tratamiento en estudios pivotaes en México.
4. Evaluar los costos del tratamiento a largo plazo.

8. Metodología

Este es un estudio observacional, retrospectivo, para evaluar los datos de la población mexicana que concluyeron los estudios de evaluación de eficacia y seguridad de brivaracetam en pacientes con FAES de base, en el tratamiento de crisis focales.

a). Se solicitaron las bases de datos exclusivamente de la población mexicana que completaron los estudios señalados previamente, para valorar dosificación, eficacia, apego y eventos adversos. Con base en los datos de la población reclutada en México para los estudios NCT00150800 y NCT01339559 de Brivaracetam como terapia adjunta, se desarrolló el siguiente árbol de decisiones para valorar los costos de tratamiento de crisis con los FAEs de base y el tratamiento adjunto con BRV. Y luego determinar costo/efectividad.

b). Se revisan los datos de la población mexicana de los estudios NO 1199 (NCT00150800) y O1379 (NCT01339559) en la realización de un análisis de farmacoeconomía de estos estudios pivotaes que se desarrollaron en México.

c). Para valorar el costo de adición del medicamento de estudio haya reducido la frecuencia de crisis epilépticas y los costos en tratamiento integral para los pacientes. *Con base a los costos de los FAEs de inicio en los que estaban los pacientes se evaluó la cantidad de FAEs al inicio y final del tratamiento y cotejar estos costos.*

c). Este análisis farmacoeconómico se desarrolló con base en un árbol de decisiones y con costos de medicamento en el mercado. Toda evaluación económica es una comparación entre opciones o cursos de acción que se derivan de elegir dichas opciones.

En teoría se deben comparar todas las opciones posibles. Por ejemplo, las alternativas para un medicamento pueden ser, todos los medicamentos sustitutivos, o el más eficiente de los anteriores, o el más prescrito, o un tratamiento quirúrgico o paliativo, o no dar ningún tratamiento, o la/s opción/es más utilizada/s, o la utilizada

El árbol de decisión se crea de izquierda a derecha. Las ramas representan las alternativas. Los nodos pueden ser de decisión (cuadrados), de probabilidad (círculos) o de resultados (triángulos o rectángulos). La secuencia de nodos de izquierda a derecha normalmente sigue la secuencia temporal de los hechos.

Estos estudios tuvieron las siguientes características:

I. Estudio NCT01339559.

Es un ensayo de seguimiento, multicéntrico y abierto para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del brivaracetam utilizado como tratamiento adyuvante a una dosis flexible de hasta un máximo de 200 mg / día en sujetos de 16 años o más que padecen epilepsia.

Abordó los siguientes Objetivos:

Objetivo primario:

Evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de BRV en dosis individualizadas con un máximo de 200 mg / día en sujetos que padecen epilepsia.

Objetivo secundario:

Evaluar el mantenimiento de la eficacia en el tiempo de BRV (para sujetos **POS / PGS**).

Objetivos exploratorios:

- Explorar los efectos de BRV en la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad,
- y depresión durante los primeros 2 años.
- Explorar el uso de recursos médicos y los parámetros de costos indirectos durante los primeros 2 años.
- Obtener una descripción del estado de salud auto informado del sujeto durante los primeros 2 años.
- Explorar cualquier cambio en el estatus socio-profesional del sujeto durante los primeros 2 años.

Este estudio proporcionó a los sujetos que padecen epilepsia, que pueden beneficiarse de BRV como tratamiento adyuvante, la oportunidad de recibir tratamiento adyuvante BRV abierto.

Criterios de inclusión de sujetos:

- Un consentimiento informado por escrito aprobado por IEC / IRB firmado y fechado por el sujeto o por padre (s) o representante legalmente aceptable. El formulario de

consentimiento o un formulario de consentimiento específico, cuando sea necesario, será firmado y fechado por menores.

Sujetos masculinos / femeninos a partir de 16 años. Los sujetos menores de 18 años solo pueden ser incluidos donde esté permitido legalmente y aceptado éticamente.

- Sujetos con epilepsia que participaron en estudios previos de BRV que permiten el acceso a el estudio presente.

- Sujetos de los que el investigador crea un beneficio razonable del largo plazo.

Se puede esperar la administración de BRV.

- Mujeres sin potencial fértil (premenárquicas; 2 años posmenopáusicas ooforectomía u ovariectomía bilateral, salpingectomía bilateral, histerectomía completa,

esterilidad congénita) son elegibles. Son elegibles mujeres en edad fértil si utilizan un método anticonceptivo médicamente aceptado durante la duración del estudio (Dispositivo Intra uterino, diafragma con espermicida, condón masculino o femenino con espermicida; anticonceptivo hormonal oral, medicación anticonceptiva hormonal no oral, trompas bilaterales ligadura, implante tubárico bilateral, relación monógama con pareja vasectomizada).

Tratamiento anticonceptivo oral o de depósito con al menos 30 µg [o 50 µg si se asocia con otros fármacos antiepilépticos (FAE) conocidos como inductores] etinilestradiol por ingesta debe ser utilizado junto con un método de barrera. El sujeto debe comprender las consecuencias y los riesgos potenciales de una actividad sexual protegida de manera inadecuada, ser educados y comprender el uso adecuado de los métodos anticonceptivos y comprometerse a informar al Investigador de cualquier posible cambio de estado. Según el juicio del Investigador, la inactividad sexual podría aceptarse caso por caso.

- Sujeto / representante legalmente aceptable considerado confiable y capaz de adherirse a el protocolo (por ejemplo, capaz de comprender y completar diarios y cuestionarios), visite horario o ingesta de medicamentos según el criterio del Investigador.

Criterios de exclusión de sujetos:

- Trastornos médicos, neurológicos y psiquiátricos graves o valores de laboratorio que
tener un impacto en la seguridad del sujeto.
- Deficiente cumplimiento del horario de visitas o ingesta de medicación en el estudio
previo de BRV.
- Participación en cualquier estudio clínico de otro fármaco o dispositivo de
investigación durante el estudio.
- Mujer embarazada o lactante.

II. Estudio NCT00150800.

Un estudio de seguimiento de etiqueta abierta, multicéntrico, para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de brivaracetam utilizado como tratamiento adjunto en sujetos de 16 años o más, con epilepsia.

Criterios de inclusión:

- El sujeto completó el período de tratamiento de N01358 o el período de evaluación de N01258 (protocolo Fase 3 de UCB)
- Sujeto masculino / femenino a partir de 16 años. Los sujetos menores de 18 años solo pueden incluirse donde esté legalmente permitido y éticamente aceptado
- Sujeto para quien el investigador cree que se puede esperar un beneficio razonable de la administración a largo plazo de BRV
- Son elegibles mujeres sin potencial fértil (premenarqueal, posmenopáusica durante al menos 2 años, ooforectomía bilateral o ligadura de trompas, histerectomía completa)

Criterio de exclusión:

- El sujeto ha desarrollado hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento en investigación (IMP) o fármacos comparativos como se indica en este protocolo durante el curso de los estudios principales.
- Trastornos médicos, neurológicos o psiquiátricos graves o valores de laboratorio que pueden tener un impacto en la seguridad del sujeto

- Cumplimiento deficiente del horario de visitas o ingesta de medicamentos en el estudio previo de BRV
- Participación planificada en cualquier otro estudio clínico de otro medicamento o dispositivo en investigación durante este estudio
- Mujer embarazada o lactante
- Cualquier condición médica que, en opinión del Investigador, justifique la exclusión.
- El sujeto tiene antecedentes de intento de suicidio de por vida o ha tenido ideas suicidas en los últimos 6 meses

Selección e inclusión de casos:

De ambos protocolos se tuvo una población total en México de **129** pacientes que completaron los estudios y en los cuales se pudo evaluar este análisis farmacoeconómico.

Los datos de pacientes que se analizaron para este análisis solo son de los pacientes mexicanos que participaron en los estudios arriba mencionados, se hizo un subanálisis de la población mexicana.

De los cuales se contó con el tratamiento que tenían previos al estudio, o sea, antes de adicionar BRV, (recordemos que BRV es un FAE de adición).

Para lo cual se dividió la población de estudio en dos grupos 1 FAE + BRV/PBO vs 2 FAEs + BRV/PBO.

		Completaron	
		Pts 1FAE+BRV/PBO	
		pacientes	
		no completaron	
Ptes finales			
		Completaron	
		Pts ≥2FAEs+BRV/PBO	
		pacientes	
		no completaron	

La población mexicana que concluyó el tratamiento (los estudios clínicos) es de 129 pacientes mayores de 18 años con crisis de tipo focal en politerapia.

Con base en esto, se ingresan los datos de pacientes que concluyeron dentro de los cuales se separan dos opciones.

- A) Pacientes con un FAE más brivaracetam/placebo, que hayan completado y que no hayan completado el estudio.
- B) Pacientes con dos o más FAES más brivaracetam/placebo, que hayan completado y que no hayan completado el estudio.
 1. Se revisaron los tipos de FAES con los que estuvieron como FAE de base en los pacientes a los que se adjuntó Brivaracetam/placebo.
 2. Se completó el árbol de decisiones. A partir de ahí se revisa el precio promedio mensual erogado por paciente en la compra de sus FAEs, así como el precio de Brivaracetam.

3. Se documenta el costo de cada uno de los FAES utilizados en el mercado mexicano, así como el de brivaracetam en pesos mexicanos.
4. Se hace un subgrupo de solo los que estuvieron con placebo, pues estos solo estaban con su tratamiento de base (1 o más FAES)
5. Se revisan también los datos de seguridad de los pacientes en México.
6. Se realiza la comparación de los resultados.
7. Se analiza con datos de precios de mercado, se cotejaron y se hizo un promedio de precio de cada medicamento para tener un precio unitario por tipo de medicamento,

El análisis estadístico, se realizó llevando los datos de costos de medicamentos y análisis de eficacia en el sistema SPSS donde se realizó el análisis de correlación de Pearson.

El análisis de farmacoeconomía costo efectividad se realizó con base a la eficacia obtenida en el último mes de estudio, mes 93, y calculada a partir de promedio de eficacia en pacientes que culminaron y los que no. Nos basamos en la eficacia del 100% como éxito y a partir de ahí la eficacia por grupo de los que fueron tratados con BRV y PBO.

9. Resultados

A partir del árbol de decisiones que se estableció para el proyecto se adjuntan los datos de las bases de datos, teniendo los siguientes hallazgos.

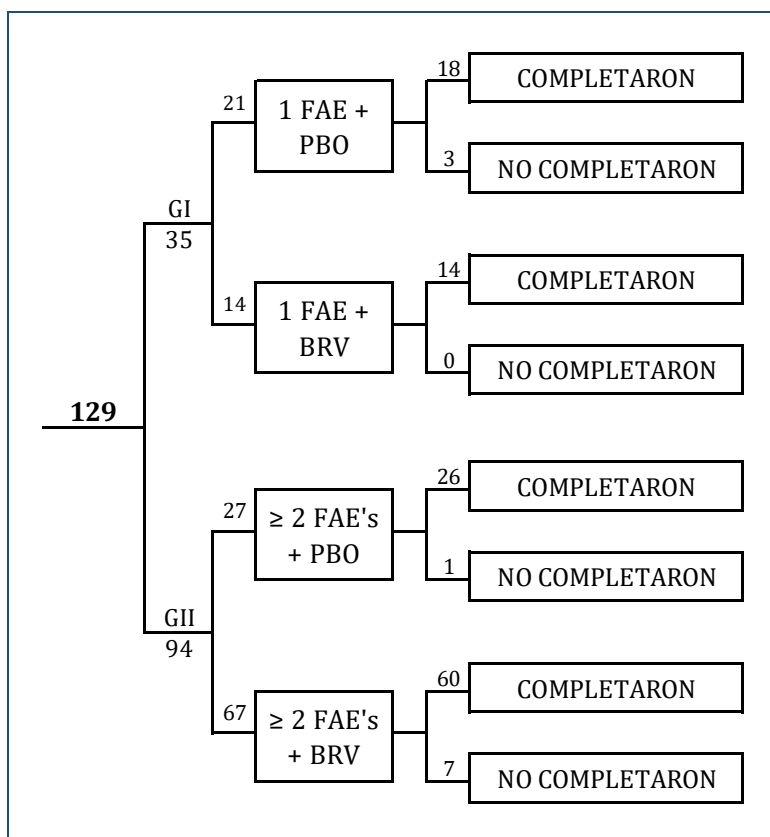


Fig. 1. Árbol de decisiones con datos de pacientes del estudio. Se esquematiza la cantidad de pacientes que ingresaron, concluyeron e estudio y los subgrupos de tratamiento.

Al esquematizar así los pacientes que concluyeron los protocolos se analizan los costos de medicamentos.

Los costos de medicamentos se muestran en la siguiente tabla y la fuente es MARZAM, con datos del 2019. Son costos promedio por mes de tratamiento.

Tabla 1. Precios de FAEs en mercado.

*Fuente: MARZAM.2019

P. ACTIVO	LABORATORIO	NOMBRE COMERCIAL	GRAMOS	PRECIO MXN	
Brivaracetam	UCB	Briviact	25 mg		
			50 mg		
			75 mg	\$1867.9	
			100 mg		
Fenitoína	PFIZER	Epamin	100 mg c/ 50	\$392.67	
Levetiracetam	UCB	Keppra	500 mg c/ 30	\$1550	
			500 mg c/ 60	\$2830	
Primidona	COLUMBIA	Mysoline	250 mg c/50	\$432.84	
Topiramato	JANSSEN	Topamax	25 mg c/20	\$431.37	
			50 mg c/20	\$906.35	
			100 mg c/20	\$1355.8	
Carbamazepina	NOVARTIS	Tegretol	400 mg c/10	\$319.2	
			200 mg c/50	\$653.1	
			200 mg c/30	\$494.55	
Ac. Valproico	ABBOT	Epival	250 mg c/30	\$502.9	
			500 mg c/30	\$1079.2	
			Depakene	250 mg c/30	\$513.7
				250 mg c/60	\$964.8
Lamotrigina	PSICOFARMA	Trimolep	25 mg c/28	\$312	
			100 mg c/28	\$629	

	TORRENT	Torlamo	50 mg c/30	\$450.51
			100 mg c/30	\$621.98
Fenobarbital	ABBOTT	Fenabbott	100 mg c/40	\$413.2
Clonazepam	ROCHE	Rivotril	2 mg c/30	\$770
			2 mg c/100	\$1980

PRINCIPIO ACTIVO	LABORATORIO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	PRECIO	Media precios marca	Media de medicamentos 1 FAE		Media de medicamentos 2 FAEs		Media de medicamentos 3 FAEs
Brivaracetam	UCB	Briviact	25mg							
			50mg							
			75mg	\$1867.9		\$1,867.90				
			100mg							
Fenitoína	PFIZER	Epamin	100mg c/ 50	\$392.67		\$392.67	CRB+VAL	\$1,254.10		
Levetiracetam	UCB	Keppra	500mg c/ 30	\$1550		\$2,190.00	CRB+CLO	\$1,863.95		
			500mg c/ 60	\$2830			CRB+LTG	\$992.32		
Primidona	COLUMBIA	Mysoline	250mg c/50	\$432.84		\$432.84	CRB+PHE	\$881.62		
Topiramato	JANSSEN	Topamax	25mg c/20	\$431.37		\$897.84	CRB+PRM	\$921.79	CLZ+LTG+TPM	\$2,776.21
			50mg c/20	\$906.35			PHE+TOP	\$1,290.51	CBZ+CLZ+LTG	\$2,367.32
			100mg c/20	\$1355.8			LEV+PHE	\$2,582.67	LTG+TPM+VAL	\$2,166.36
Carbamazepina	NOVARTIS	Tegretol	400mg c/10	\$319.2		\$488.95	LTG+VAL	\$1,268.52	media 3 FAEs	\$2,436.63
			200mg c/50	\$653.1			media 2 FAEs	\$1,381.94		
			200mg c/30	\$494.55						
Ac. Valproico	ABBOT	Epival	250mg c/30	\$502.9	\$791.05	\$765.15				
			500mg c/30	\$1079.2						
		Depakene	250mg c/30	\$513.7	\$739.25					
			250mg c/60	\$964.8						
Lamotrigina	PSICOFARMA	Trimolep	25mg c/28	\$312	\$470.5	\$503.37				
			100mg c/28	\$629						
	TORRENT	Torlamo	50mg c/30	\$450.51	\$536.24					
			100mg c/30	\$621.98						
Fenobarbital	ABBOTT	Fenabbott	100mg c/40	\$413.2		\$413.20				
Clonazepam	ROCHE	Rivotril	2mg c/30	\$770		\$1,375.00				
			2mg c/100	\$1980						
Brivaracetam				\$1,867.9	med 1FAE	\$828.78	Med 2FAEs	\$1,381.94	Med 3FAEs	\$2,436.63
							Med >2FAEs	\$1,909.28		

Tabla 2. Promedio de precios en 1, 2 y más FAEs. Los precios son en pesos mexicanos. Se calcularon las medias tanto de medicamento por ser de diferentes marcas y se utilizó para el análisis.

Debido a que las presentaciones de diversos antiepilépticos se manejan de acuerdo a presentación, se tuvieron que realizar medias de cada uno de los FAEs para incluir sus diversos costos.

Dado que las marcas de los FAEs que usaban los pacientes son se conocían, también se corrobora la necesidad de calcular medias de los costos de los diversos medicamentos.

Una vez teniendo las medias de precios de FAEs se procedió a calcular los costos promedio en pacientes con 1 FAE en un grupo y los que tuvieron dos FAEs o más, ante lo cual también se recalculó una media de los FAEs totales para poderlos esquematizar en el árbol de decisiones.

Los cálculos se realizaron de la siguiente manera:

FAE de base y dosis	presentación FAE / Uso	tabs por caja	Precio caja	tabletas por día	Tabs por mes	cajas por mes	Costo mensual / paciente
----------------------------	------------------------	---------------	-------------	------------------	--------------	---------------	--------------------------

Ejemplo de cálculo en paciente con Carbamazepina:

FAE de base y dosis	presentación med / Uso	tabs por caja	Precio caja	tabletas por día	Tabs por mes	cajas por mes	Costo mensual / paciente
CARBAMAZEPINA (900 mg)	200 mg c/50	50	\$653.10	4.5	126	3	\$1,645.81

Ejemplo.

Realizados por paciente para obtener el costo real y total de cada uno, ante lo cual se realizó la obtención de media de los grupos; 1FAE+BRV, 2FAEs+BRV y 3 FAEs+BRV.

De los cuales estos son los resultados de las medias; las medias son de precio por mes de tratamiento.

Promedio 1 FAE	\$828.7
Promedio 2 FAEs	\$1,381.9
Promedio 3 FAES	\$2,436.6

Tabla 3. Promedio de precio en cantidad de FAEs.

En esta tabla 3, también se describen las opciones de biterapia y triterapia con las que estuvieron en tratamiento los pacientes de ambos protocolos.

Con las siguientes medias de precios, que se incluyen solo los FAEs utilizados por los pacientes en México, se completa el árbol de decisiones y queda de la siguiente forma:

				completaron	18	Costo TX	100%
		Pts 1FAE+Pbo	21			PBO	\$1.00
				no completaron F	3	med 1FAE	\$864.10
						TOTAL	\$865.10
		Pts 1FAE+BRV	14	completaron	14	Costo TX	
						BRV	\$1,867.90
				no completaron F	0	med 1FAE	\$864.10
Ptes finales	129					TOTAL	\$2,732.00
				completaron	26	Costo TX	
		Pts >2FAEs+Pbo	27			PBO	\$1.00
				no completaron	1	Media 2FAEs	\$2,440.00
						Total	\$2,441.00
				completaron	60	Costo TX	
		Pts >2FAEs+BRV	67			BRV	\$1,867.90
				no completaron	7	Media 2FAEs	\$2,440.00
						Total	\$4,307.90

Figura 2. Árbol de decisiones con costos.

Se aclara que pacientes “completaron” son aquellos pacientes que terminaron el protocolo y los “no completaron” son los que no llegaron al final del protocolo.

Se hace suma de la media de 1FAE más BRV, así como en las opciones de 2 o 3 FAEs más BRV.

Eficacia

La eficacia de brivaracetam se revisó durante la conducción de ambos protocolos por siete años, por tal motivo se analizó y al tener datos tan extensos durante períodos de más de 2 años; los cuales se encuentran en el **anexo 1**, a continuación, presento las medias de eficacia.

- Estos datos de eficacia son promedios de los pacientes que estaban en los estudios clínicos, durante los períodos de tiempo señalados. No se pudo obtener el porcentaje de eficacia por paciente individual.

En la siguiente tabla se **esquematiza** la Eficacia través del tiempo en pacientes que estuvieron en tratamiento con BRV+FAEs, los datos se establecieron en el uso de todos los FAEs.

Se realizaron cortes de tiempo cada año, hasta la conclusión de los protocolos

Tiempo	BRV $\geq 50\text{mg/día}$ N=129
Meses 1-3	
Respondedores	56.9%
No respondedores	43.1%
Meses 10-12	
Respondedores	68.8%
No respondedores	31.3%
Meses 22-24	
Respondedores	80.5%
No respondedores	19.5%
Meses 34-36	

Respondedores	89.1%
No respondedores	10.9%
Meses 46-48	
Respondedores	80.4%
No respondedores	19.6%
Meses 58-60	
Respondedores	88.0%
No respondedores	12.0%
Meses 70-72	
Respondedores	81.8%
No respondedores	18.2%
Meses 82-84	
Respondedores	81.0%
No respondedores	19.0%
Meses 91-93	
Respondedores	100.0%
No respondedores	0.0%
Nota: ningún sujeto en grupo de tratamiento de 200mg/día continúen LTFU. Recordar que solo es población mexicana.	

Tabla 4. Porcentaje de eficacia, en población estudiada a lo largo de los meses de estudio. Estos porcentajes de eficacia demuestran la reducción en porcentaje de crisis durante estos períodos de tiempo. Con 100% de eficacia al mes 93, final de protocolo.

NOTA: los porcentajes de eficacia son por pool de pacientes en tratamiento con BRV más FAES de base, no fue posible hacer el pool por FAE y por dosis específica porque no tenemos esta información en la base de datos.

A estos datos se puede calcular el Análisis incremental de costos y resultados en salud.

$$\text{AICR} = \text{CT1} - \text{CT2} / \text{E1} - \text{E2}$$

Donde

CT1= Costo total promedio del tratamiento 1

CT2= Costo total promedio del tratamiento 2

E1= Eficacia promedio del tratamiento 1

E2= Eficacia promedio del tratamiento 2

Tiempo	AICR 1FAE+BRV	AICR 2FAEs+BRV	AICR 3FAES+BRV
	1	2	3
Meses 1-3	13535.51	13535.51	13535.51
Meses 10-12	4981.07	4981.07	4981.07
Meses 22-24	3062.13	3062.13	3062.13
Meses 34-36	2388.62	2388.62	2388.62
Meses 46-48	3072.20	3072.20	3072.20
Meses 58-60	2457.76	2457.76	2457.76
Meses 70-72	2457.76	2936.95	2936.95
Meses 82-84	3012.74	3012.74	3012.74
Meses 91-93	1867.90	1867.90	1867.90

Tabla 5. Resultados de cálculo de AICR. Incrementos del primer mes por ajuste de FAE agregado

Lo que nos da los siguientes resultados en el tratamiento y comparación de BRV+ 1 FAE o más de dos FAEs:

En el análisis incremental de costos en salud evaluamos la eficacia se ha calculado con los porcentajes de eficacia en los meses detallados y así mismo con los costos de brivaracetam y con el costo promedio de los FAEs de base. Hay un incremento en los primeros meses de tratamiento, ya sea por ajuste de dosis y el agregar BRV al tratamiento. Los resultados de AICR son en pesos mexicanos.

Conforme va pasando el tiempo es menos costoso porque es más efectivo. Se ve reflejado a partir del año la reducción de costos.

No hay un cambio en todos los resultados debido a que el precio de BRV es el mismo en cualquier presentación, sin importar si es de 50, 100, 150 o 200 mg, lo que hace un costo económicamente estable sobre todo en tratamientos de largo plazo como es el caso de la epilepsia.

Análisis de eficacia.

El siguiente análisis se realizó en el sistema SPSS2, donde se capturaron los datos de eficacia, dosis y tiempo en mese, lo que nos da los siguientes resultados.

Mes	dosis BRV					Media
	10mg	50mg	100mg	150mg	200mg	
3	0.569	0.615	0.647	0.596	0.433	0.572
12	0.688	0.762	0.750	0.700	0.560	0.692
24	0.805	0.882	1.000	0.814	0.700	0.840
36	0.891	0.938	0.923	0.714		0.867
48	0.804	0.846	0.900	0.758		0.827
60	0.880	1.000	1.000	0.813		0.923
72	0.818	1.000	1.000	0.692		0.878
84	0.810	1.000	1.000	0.917		0.932
93	1.000		1.000	1.000		1.000
Media	0.807	0.880	0.913	0.778	0.564	0.789

Tabla 6. Análisis estadístico de porcentaje de eficacia en relación a dosis de BRV.

Aquí observamos que tiene una eficacia mayor al 50% en la mayoría de las dosis, la eficacia definida como disminución de frecuencia de crisis al mes. Incluso en dosis desde 50 mg se alcanza una eficacia hasta de 100% sobre todo a partir del mes 60 o sea a los 5 años, que se empieza a tener un mejor control de las mismas y pudiendo alcanzar libertad de crisis

La disminución de crisis se ve en estos porcentajes por dosis y a través de tiempo, teniendo incluso eficacias de más del 80%

Aumenta significativamente el nivel de éxitos con todas las dosis conforme aumenta el tiempo de tratamiento. En este caso incluso de demuestra la dosis de 10 mg, aunque esa no es dosis terapéutica.

Correlación producto-momento de Pearson

Fuente de datos: Data 1 en Efectividad

Contenido de la celda:

Coefficiente de correlación

Valor p

Número de muestras

	10mg	50mg	100mg	150mg	200mg
	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5	Col 6
10mg	0.768 0.0157 9	0.871 0.00490 8	0.780 0.0131 9	0.772 0.0149 9	0.999 0.0345 3
50mg		0.908 0.00179 8	0.843 0.00429 9	0.758 0.0178 9	0.999 0.0210 3
100mg			0.945 0.000402 8	0.693 0.0565 8	0.996 0.0550 3
150mg				0.706 0.0335 9	0.978 0.132 3
200mg					1.000

0.00103

3

Tabla 7. Relación de Pearson entre dosis de BRV y análisis de eficacia.

El coeficiente de correlación

El par (es) de variables con coeficientes de correlación positivos y valores de P por debajo de 0,050 tienden a aumentar juntos. Para los pares con coeficientes de correlación negativos y valores de P por debajo de 0.050, una variable tiende a disminuir mientras que la otra aumenta. Para los pares con valores de P superiores a 0.050, no existe una relación significativa entre las dos variables.

Esto para reconocer la relación entre las variables, o se a entre las dosis utilizadas en BRV

Análisis de varianza de medidas repetidas unidireccionales

Fuente de datos: Data 1 en Efectiv

Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk) Pasada (P = 0.170), La prueba de Shapiro-Wilk examina si una variable se distribuye normalmente en alguna población.

Prueba de igualdad de varianza: Aprobado (P = 0.166)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
10mg	9	0	0.807	0.123	0.0409
50mg	8	0	0.880	0.137	0.0485
100mg	9	0	0.913	0.130	0.0434
150mg	9	0	0.778	0.124	0.0412
200mg	3	0	0.564	0.134	0.0771

Fuente de variación

DF	SS	MS	F	P
Entre sujetos	8	0.472	0.0590	
Entre tratamientos	4	0.190	0.0474	16.064 <0.001
Residual	25	0.0737	0.00295	
Total	37	0.867	0.0234	

Tabla 8. Saphiro-Wilk

Las diferencias en los valores medios entre los grupos de tratamiento son mayores de lo que cabría esperar por casualidad; hay una diferencia estadísticamente significativa ($P = <0,001$). Para aislar el grupo o grupos que difieren de los demás, utilice un procedimiento de comparación múltiple.

Potencia de la prueba realizada con $\alpha = 0.050$: 1.000

Cuadrados medios esperados:

Residual de DF aproximado = 25.000

MS esperado (Subj) = $\text{var}(\text{res}) + 4.125 \text{ var}(\text{Subj})$

EM esperada (tratamiento) = $\text{var}(\text{res}) + \text{var}(\text{tratamiento})$

MS esperado (residual) = $\text{var}(\text{res})$

La prueba de Shapiro-Wilk primero cuantifica la similitud entre las distribuciones observada y normal como un solo número: superpone una curva normal sobre la distribución observada como se muestra a continuación. Luego calcula qué porcentaje de nuestra muestra se superpone con él: un porcentaje de similitud. (Berg, s.f.)

Todos los procedimientos de comparación múltiple por pares (método Holm-Sidak):

Nivel de significancia general = 0.05

Comparaciones p

or factor:

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0.050
100mg vs. 200mg	0.235	6.103	<0.001	SI
50mg vs. 200mg	0.223	5.685	<0.001	SI
100mg vs. 150mg	0.135	5.277	<0.001	SI
50mg vs. 150mg	0.123	4.617	<0.001	SI
100mg vs. 10mg	0.106	4.144	0.002	SI
50mg vs. 10mg	0.0940	3.529	0.008	SI

10mg vs. 200mg	0.129	3.343	0.010	SI
150mg vs. 200mg	0.0995	2.589	0.047	SI
10mg vs. 150mg	0.0290	1.133	0.464	No
100mg vs. 50mg	0.0121	0.453	0.654	No

Tabla 9. Análisis Holm-Sidak, análisis de relación entre dosis de BRV y eficacia.

Prueba posthoc (Holm-Sidak) análisis de varianza

La prueba de Holm-Sidak es un "rechazo recursivo" reductor, porque aplica un criterio de aceptación / rechazo en un conjunto ordenado de hipótesis nulas, comenzando por el valor p más bajo y subiendo hasta la aceptación de la hipótesis nula. Hay discriminación de dosis y eso nos da esas diferencias. Comparación de dosis efectiva.

Aquí apreciamos que la comparación entre diferentes dosis da un rango de sensibilidad entre dosis, comprueba la eficacia en el uso de las dosis, salvo en 10mg. En estos casos no se acepta la hipótesis nula pues los comparativos tienen significativa, lo que documenta y comprueba la eficacia del uso de BRV como adición en la terapia, salvo en dosis de 10 mg, misma que no se usa en la terapéutica.

Análisis Farmacoeconomía.

El análisis farmacoeconómico de costo-efectividad en relación a pacientes que culminaron los estudios de seguimiento, nos da una efectividad de 93% sobre los 93 meses de tratamiento, con un costo calculado de éxito de \$2,732.00 en comparación a \$ 865.1 MXN de fracaso en pacientes con 1FAE de base más BRV.

En cuanto a los pacientes que cursaron con dos o más FAES de base pero que se les agregó BRV tuvieron al lapso del término del protocolo, o sea a los 93 meses, una eficacia final de 92.9%, tomando en cuenta el porcentaje de eficacia final entre éxitos y fracasos, así mismo en este rubro de pacientes el costo de fracaso fue de \$2441.00 MXN comparado con un costo de éxito de \$4,301.9MXN.

Estas cifras se obtuvieron al final del análisis del árbol de decisiones, con el tiempo final de término de protocolo, los 93 meses, en los cuales la efectividad de los pacientes que culminaron fue del 100%.

Seguridad

De los 129 pacientes que participaron en estos estudios, 77 reportaron Eventos adversos;

En la siguiente tabla se esquematizan los tipos de Eventos adversos.

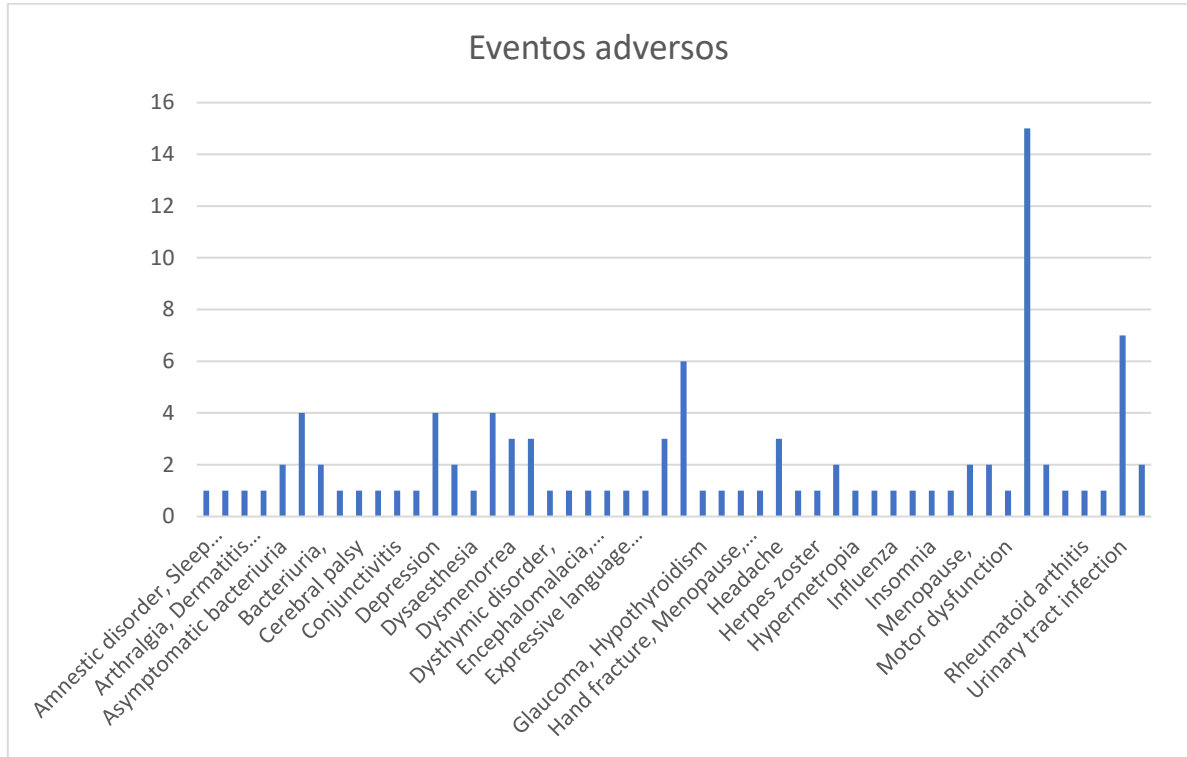


Figura 3. Tabla de resultados de eventos adversos reportados durante el estudio.

Se demuestra que el EA más común fue la cefalea, no se reportaron eventos adversos serios, y todos estos EAs se presentaron en estados leves o moderados.

Discusión de resultados.

Los resultados obtenidos son de orden de revisión en economía de la salud, esto es costos y eficacia, y vemos en los resultados que el costo de agregar BRV a la terapia antiepiléptica llevará un costo extra, sobre todo en los primeros años, pero al ser un medicamento de adición y con mecanismo de acción diferente, ejercerá un mejor control de crisis, esto es eficacia adecuada, en el control de crisis epilépticas, y al llevar el tratamiento a largo plazo tendrá incluso un posible decremento en el gasto anual de tratamiento.

Vemos en este análisis con los datos obtenidos de los estudios de LTFU de los estudios pivotaes y dado que no es un estudio elaborado a la par de los mismos estudios pivotaes, sino que el análisis se hizo posteriormente que, en efecto, se tiene un costo agregado al costo de la terapia de base. Pero también observamos que la efectividad mejora pues la disminución de la frecuencia de crisis mensual disminuye en los pacientes analizados.

Los resultados de porcentaje de eficacia demuestran que el agregar brivaracetam reduce el promedio de crisis presentadas por los pacientes en cada mes.

El tratamiento adjunto de brivaracetam a cualquier FAE de base conlleva a un aumento en el costo de adquisición, así como el mantenimiento del gasto en el costo de los medicamentos de base.

En el árbol de decisiones podemos observar que este costo debe pagarse como adición al costo previo, como se explicó anteriormente.

Encontramos que los resultados de eficacia son notorios desde el agregar BRV al tratamiento de base con FAE y con un AICR desde el mes 3 de tratamiento, que se percibe una estabilidad en el gasto anual ejercido en el tratamiento antiepiléptico.

En cuanto al uso de dos FAEs o más, el análisis da estos resultados, indicando que mientras más tiempo pase es mejor agregar BRV al tratamiento de base de FAEs en crisis focales pues además de llevar a una mejor efectividad a más de un año ayuda a reducir el costo de incremento con los resultados en salud. Lo revisamos desde 1FAE hasta 3 FAE con reducción de frecuencia de crisis es cada vez mayor mientras más

pasa el tiempo con el tratamiento en el AICR no incremente el precio, al contrario se tiende a reducir después de 3 años de tratamiento

Como lo indican los economistas Soto Molina y Zanela en su libro de farmacoeconomía; los análisis de costo efectividad es preferente que se den en una de las siguientes condiciones:

- 1) Que las intervenciones tengan un objetivo no ambiguo, y por tanto, exista una dimensión clara sobre la cuál, evaluar la efectividad o
- 2) Que, aunque existan muchos objetivos, se entienda que las alternativas de intervención los logran en igual medida. (Soto, 2007)

En cuanto al apego cabe destacar en el análisis del árbol de decisiones que de los dos grupos que se tenían en tratamiento; tanto los pacientes con 1FAE+BRV y 2 o más FAEs+BRV presentaron un mejor apego a tratamiento en ambos grupos, ya que del primer grupo concluyeron el seguimiento 32 de 35 pacientes siendo un 91% de esa población. En cuanto al grupo de 2 o más FAEs +BRV completaron 86 de 96 pacientes siendo un 90% de esa población.

En cuanto a seguridad, vemos que, en el transcurso los años de tratamiento de estudio, no hubo evento adverso serio reportado, que el evento adverso más frecuente fue la cefalea, y que el resto de los eventos adversos fueron en poco porcentaje de la población y que en grados leve o moderado se presentaron. Estos eventos adversos reportados son incluso menos peligrosos que los reportados con FAEs de primera generación. Por ello, el esquema de adición tiene un amplio índice beneficio/riesgo, indicativo de la seguridad y eficacia del tratamiento.

Al revisar las hipótesis vemos que particularmente el tratamiento adjunto de brivaracetam en pacientes que cursan con dos o más FAEs no será mayor en el costo de tratamiento pues a largo plazo ejercerá mejor eficacia y control de las crisis. Aunado a que el costo de brivaracetam sin importar la posología o presentación es el mismo.

Sabemos que por el hecho de agregar un medicamento al tratamiento de base generará un costo extra, pero en patologías como la epilepsia y en el control de crisis focales;

se busca reducir la frecuencia de crisis mensual y el costo extra no tendrá un incremento exponencial, particularmente en los pacientes de tratamiento a largo plazo.

Desafortunadamente al no poder obtener los datos de eficacia observados en cada sujeto, no fue posible realizar el abordaje de costo/efectividad entre los grupos I (1 FAE+ BRV o Placebo) vs el grupo II (≥ 2 FAEs + BRV o Placebo), por lo que los indicativos son los sujetos que concluyen el estudio, lo que implica apego y por tanto la presencia de beneficio terapéutico, ya que la falta de permanencia en el estudio parece no estar relacionada con la presencia de eventos adversos serios. Independientemente de ello, el comportamiento de los sujetos y sus resultados entre los grupos de tratamiento son muy similares, ya que el apego es mayor del 90%, y si consideramos que la falta de apego es equivalente a una falla en uno de los objetivos del estudio la efectividad es similar, y por aritmética simple, con un ligero incremento en el costo en el Grupo II. No podemos resolver, la posibilidad de que los pacientes con 2 o más FAEs que reciben el BRV pudieran reducir el consumo de uno o más FAEs de primero orden, que sería un beneficio para el paciente.

Una variante del análisis estadístico se observa al considerar los resultados de efectividad antes y después de la combinación con BRV. En este abordaje encontramos que el cálculo y comparación de Pearson nos demuestra que el tratamiento con BRV es mejor el control de eficacia en relación al tratamiento previo, lo que nos hace ver que si mientras se adicione el tratamiento BRV se podrían reducir costos debido al éxito terapéutico. El éxito terapéutico deberá calcularse por lo sugerido en estudios de vida real, cosa que estos datos no poseemos para este análisis. Un dato evidente es que aumenta significativamente el nivel de éxitos con todas las dosis conforme aumenta el tiempo de tratamiento, pero no podemos saber si la falta de apego es atribuible a una falla terapéutica. Si así lo consideramos, por el tipo retrospectivo del estudio hay un desbalance entre los sujetos identificados en cada grupo de tratamiento, que no permite un análisis estadístico indicativo y de mayor utilidad al observado en estudios prospectivos.

Aunque los estudios farmacoeconómicos son la herramienta para la toma de decisiones, y en principio facilitan el proceso, y se caracterizan por:

- Permitir Establecer criterios objetivos,
- Promover la transparencia del proceso de toma de decisiones, y
- Promueven la inclusión gradual de estudios de evaluación económica en los procesos de toma de decisión.

en este estudio observamos que el costo incrementa en función de tiempo de acuerdo a los datos obtenidos, es el incremento del costo real mensual de BRV que se agrega a la terapia de base, pero no fue posible establecer el costo por esquema de la obtención de un éxito, aunque es evidente, que los sujetos que permanecieron en el estudio, fue posible reducir en al menos el 50% de las crisis que por su condición refractaria, sabemos que en el 30% de estos casos, no es posible eliminar las crisis, pero si lograr una reducción importante de las mismas, y por tanto mejorar su calidad de vida.

10. Conclusiones

Como se indicó previamente los análisis de este estudio se lograron con el material obtenido de los estudios pivotaes, aun así, faltó recuperar mayor información desglosada de la eficacia a lo largo del tiempo, pues se contaba solo el global por periodo de tiempo en total de la población estudiada y no por paciente, como si tuvimos los resultados de costo de medicamento por paciente.

Después de revisar los costos, vemos que aun agregando un costo extra de medicamento BRV a la terapia de base con uno o más FAEs, se logra un control esperado en el tratamiento de epilepsia, que al inicio se perciba como un aumento de gasto erogado, con el uso constante de este medicamento aunado a un FAE se logra reducción de crisis.

Aunque se aumente el costo mensual se percibe que con el tiempo de tratamiento se estabiliza el gasto erogado en medicamentos y se pueda disminuir los costos agregados en el tratamiento, sobre todo costos indirectos (no estudiados en este análisis), pero que si al llevar al paciente a una reducción de crisis de más del 50%. Desafortunadamente no fue posible cumplir el objetivo de un estudio FE del tipo costo efectividad, por la imposibilidad de obtener de la base de datos proporcionada por los responsables de los estudios pivotaes sobre la eficacia individual, y con ello poder definir el posible beneficio de la adición de dos o más FAEs con el BRV.

La falla en nuestros objetivos del estudio a través de un análisis FE de tipo retrospectivo, es prioritario que en países en vías de desarrollo se completen este tipo de estudios a la par de la realización de estudios clínicos fase 2 y 3. Ya que este análisis se realizó a partir de un estudio posthoc de los estudios de LTFU de los estudios pivotaes de BRV, a los que no se les realizó análisis de farmacoeconomía; y que al realizarlo en un estudio posthoc no se cuentan con todos los datos necesarios para este tipo de análisis.

Los estudios farmacoeconómicos son la herramienta para la toma de decisiones, pues facilitan el proceso, de acceso y adquisición. En patologías crónico-degenerativas, deben realizarse cotidianamente estos análisis pues en forma general es el paciente quien efectuará el gasto en la compra de medicamentos, así que como clínicos debemos de vigilar los costos que ejerce un tratamiento a largo plazo y poder dar las opciones tanto de eficacia y de economía al paciente.

Particularmente vemos que brivaracetam genera una eficacia adecuada en el control de crisis focales desde un inicio hasta un tratamiento a largo plazo, que el costo incremental no es tan alto financieramente hablando y que puede generar un buen apego a tratamiento debido a su nivel de seguridad y de control de crisis. Al tener una reducción de crisis de más del 50% en pacientes de estudios clínicos y extrapolado a un costo incremental de \$1900 MXN al mes, con un mejor apego de tratamiento. Lo que nos hace ver que el Brivaracetam es un medicamento que puede generar un buen apego a tratamiento.

En México este es el primer estudio de farmacoeconomía que se realiza con base en resultados de estudios pivotaes, es importante sopesar los datos a revisar ya que, al haber sido un estudio retrospectivo, no se contaron con más variables a validar debido a que el estudio clínico ya había terminado.

IMPACTO SOCIAL.

Sabemos en primer lugar, que se necesitan realizar más estudios farmacoeconómicos para la valoración de la economía de la salud de los pacientes. Particularmente en países subdesarrollados pues la accesibilidad a medicamentos es limitada.

Un aspecto a estudiar o revisar como parte necesaria en nuestra sociedad médica es la economía de la salud, en la que generalmente se abordan análisis de costos para tratar epidemias de orden agudo como infecciones, o enfermedades cronicodegenerativas como la diabetes mellitus y la hipertensión, pero el caso de la epilepsia es particular, debido a que el tratamiento a los pacientes con crisis (sean de origen focal o generalizado) requiere un tratamiento y acercamiento mensual por varios años de vida, es por ello que la elaboración de este análisis o estudio se desprendió de poder aportar mayor información a esa necesidad. Es particular en el aspecto que es una enfermedad ampliamente conocida en las esferas de la neurociencia, pero poco aceptada en las esferas sociales, y que ejerce un amplio gasto en atenciones y cuidados de pacientes. En este estudio nos enfocamos en uno de los FAEs más recientes en ser aprobados y utilizados para el tratamiento de la epilepsia, no obstante, es un medicamento de adición que conlleva mayores gastos para el paciente y familiares.

De esta forma directa o indirecta tenemos que abastecer nuestras necesidades; que son desde básicas como la alimentación, el vestido, el techo o lugar donde resguardarse que hemos nombrado a lo largo de los años como hogar, hasta necesidades creadas o evolutivas por mencionar algunas; la industria automotriz, la industria de las armas o la industria farmacéutica; que dicho sea de paso estas dos últimas son las industrias que generan más utilidades en todo el mundo. Entre muchas otras necesidades las cuales son cubiertas por el mercado, pero entonces es donde entra la economía puesto que hay que suministrar todos esos recursos para la población y llevar ese equilibrio entre recursos necesitados y necesidades. Utilizar los recursos con eficiencia. Esto en cuanto a la cobertura de necesidades y uso de recursos. (Samuelson, 2010)

Pero la economía va más allá y ha evolucionado, como ciencia, pues ha llegado a ramificarse en dos importantes ramas que son la microeconomía y la macroeconomía; enfocándose la primera al comportamiento de mercados, entidades, empresas y hogares, pero no solo eso

sino también la investigación de mercados, monopolios, comercio internacional. Y la otra rama, la macroeconomía, dirigiéndose de manera general a la economía; analiza de manera más amplia variedad de áreas, a saber; la manera en que se determinan la inversión total y el consumo, cómo los bancos centrales manejan el dinero y las tasas de interés, las causas de las crisis financieras y de que algunos países se desarrollen y otros sigan en el estancamiento del tercer mundo; que cito ejemplo como nuestro país que siendo un país inmensamente rico en recursos continuamos en la penuria de continuar en el camino hacia el desarrollo tanto poblacional y económico. A lo cual me hace pensar qué se necesita en este tipo de países al tener buena tierra, mano de obra y trabajo. En fin, ese podría ser tema para una tesis en otros ámbitos del conocimiento.

El conocer los costos de medicamentos que requiere la población, sobre todo en patologías crónico-degenerativas se convierte en una necesidad. Ya que los pacientes particularmente en países en vías de desarrollo pueden adquirir sus medicamentos por dos vías: ser pagados por ellos mismos o ser provistos por farmacias de instituciones públicas como IMSS, ISSSTE o SS (otrora Seguro Popular).

Los médicos clínicos deben estar informados además de la eficacia y resolución clínica del paciente, en los costos de los medicamentos a recetar; ya que este es un factor sumamente importante para considerar, la economía del paciente. Pues el acceso a medicamentos es un factor importante para el apego a tratamiento.

Continuando con la lectura y análisis del libro de Samuelson, se acota que en efecto “la economía es una ciencia y que la misma cuyo objetivo final es mejorar la vida de las personas en su cotidianeidad, o sea administrar, mantener un adecuado equilibrio en la sociedad pues habrá productos para todos, productos necesarios y mercados, pero habrá diferentes solvencias por parte de la sociedad y cada uno de sus miembros”. Ante esto y debido a que “la mayoría de los recursos deben ser modificados lleva al proceso de producción, producción de los productos, de los insumos, de la energía, de los servicios; pero básicamente todos los humanos somos productores o proveedores; ya sea de productos o servicios. Entonces viene a revisión unos puntos muy importantes de la economía, a saber; qué se produce, cómo se produce y para quién se produce”, los estudios FE están dirigidos a la evaluación de productos para la salud a fin de establecer dinámicas que permitan elegir aquellos fármacos

que a menor costo permitan mayor beneficio, y que la mejor estrategia implica realizar estudios FE prospectivos, con objetivos bien definidos y diseños adecuados a realizar por personal de la salud. (Samuelson, 2010)

En la economía también interviene mucho el avance tecnológico de cada país, ya que como he mencionado se requiere de la producción de bienes y con el desarrollo tecnológico del país puede haber mejoras en los bienes, incrementando la oferta de bienes. Es por ende que los gobiernos de los países por muy atrasados que sean, como el nuestro, deben de invertir en ciencia y tecnología, pues así podría haber mejor manufactura, mayor calidad de los bienes y seguir abarcando las necesidades. Por ejemplo, países desarrollados como Alemania o Japón tienen mayor porcentaje de inversión en ciencia y tecnología que Guatemala o México, independientemente de que sean países de primer mundo y potencias mundiales, mayor porcentaje de su presupuesto se destina a este rubro que también es una pauta en el desarrollo de país. También se debe de sopesar y evaluar la frontera de posibilidades de producción, La frontera de posibilidades de producción (o FPP) muestra las cantidades máximas de producción que puede obtener una economía, dados sus conocimientos tecnológicos y la cantidad de insumos disponibles. Por lo tanto, volvemos a la tecnología; mientras se arriesgue un país o gobierno a invertir en tecnología se abrirá el abanico de posibilidades de mejora y se podría ir más allá de la frontera de posibilidades de producción; así mismo las elecciones a las cuales producir; batas de médico o tortilla. Sin olvidar que la eficiencia productiva se da cuando una economía no puede producir más de un bien sin producir menos de otro bien; esto implica que la economía se encuentra en su frontera de posibilidades de producción.

Además del impacto que ejerce la epilepsia sobre el individuo como tal, debe considerarse la influencia de la enfermedad sobre la sociedad. Es evidente que los recursos económicos de un país son limitados y, aunque las publicaciones relacionadas con este tema son escasas, no es difícil comprender que las enfermedades de alta prevalencia acaparan un porcentaje importante de dichos recursos. (Argumosa, 2000)

PERSPECTIVAS.

En la realización de un estudio farmacoeconómico es recomendable realizarlo si se va a basar en datos de estudios clínicos, realizarlo a la par de este.

En este caso lamentablemente no fue así, y se buscaron bases de datos de estudios ya realizados, no con mucho tiempo de conclusión, pero ya cerrados. Así que la obtención de todos los datos no fue factible.

Otra opción para estudios farmacoeconómicos, es correr formulas en población a ser estudiada aunque no sea dentro de estudios clínicos, como por ejemplo realizar encuestas de calidad de vida (QoL) validadas y realizar una adecuada captura de datos para empezar a estudiarlas y medirlas.

Siempre que se tenga un objetivo específico y concreto.

En este caso aun ante un objetivo al no haber podido tener todos los datos necesarios, sobre todo para el análisis de eficacia, de paciente por paciente, no pudo ser completamente concluyente.

Exhorto a los maestros de análisis clínicos, de investigación y desarrollo a poder correr estudios farmacoeconómicos en diversas patologías, en este caso fue de crisis epilépticas, pero dentro de la medicina existe una amplia gama de patologías crónico-degenerativas que necesitan mayor atención y estudio.

Referencias

Referencias

- Alonso, C. F. (2017). Tratamiento de las crisis. Madrid: Semes.
- Argumosa. (2000). Aspectos económicos de la epilepsia. *Neurología*.
- Avalos-Ruvalcaba, T. (2017). Implicaciones, acceso y costo de medicamentos en México paradigma económico pendiente. *Aten Fam*. Obtenido de IMSS. Diario Oficial de la Federación [Internet]. [2www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/acuerdos/4165.pdf](http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/acuerdos/4165.pdf).
- Barrachina-Martinez. (2017). , Budget Impact Analysis of Brivaracetam Adjunctive Therapy for Partial-Onset Epileptic Seizures in Valencia Community. *Clin Drug Invest*.
- Berg, R. G. (s.f.). *SPSS TUTORIALS*. Obtenido de <https://www.spss-tutorials.com/spss-shapiro-wilk-test-for-normality/>
- Drummond. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: University Press.
- Henning. (2017). Refractory epilepsy and nonadherence to drug treatment. *Epilepsia Open*.
- Klein. (2015). Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de brivaracetam adyuvante en pacientes adultos con crisis de inicio parcial no controladas. *Epilepsia*.
- Noriega-Morales. (2020). Situación de la epilepsia en México y América Latina. *Anales Medicos ABC*.
- Samuelson. (2010). *Economía con aplicaciones a Latinoamérica*. México: McGraw-Hill.
- Soto. (2007). *Farmacoeconomía*. Mexico: AstraZeneca Labs.
- Toledo. (2015). Tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*.