



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad

Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review

Cristian Eduardo Navarro^{1,2}, Eliana Ordóñez-Callamand³, Juan Pablo Alzate⁴

¹Unidad de Neurología Clínica, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ²Grupo de Investigación en Neurología de la Universidad Nacional de Colombia-NEURONAL, Bogotá, Colombia. ³Unidad de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ⁴Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia

Cristian Eduardo Navarro
Unidad de Neurología Clínica,
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia
Ciudad universitaria carrera 30 # 45-03
111321 Bogotá, Colombia.

Correo electrónico:
cenavarroc@unal.edu.co

Recibido el 7 de diciembre de 2019;
aceptado el 28 de diciembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11385

Cómo citar este trabajo

Navarro CE, Ordóñez-Callamand E, Alzate JP. Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad. Farm Hosp. 2020;44(2):68-76.

 **Material adicional-Apéndices:** [Se puede consultar el material adicional-APÉNDICES a este artículo en su versión electrónica.](#)

Resumen

Objetivo: Identificar y describir los estudios de costo-efectividad que evalúan las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remiteinte.

Método: Revisión sistemática de la literatura en MEDLINE, Embase, Cochrane Library, LILACS, Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry, National Health Service economic evaluation database y Open Grey; búsqueda limitada entre enero de 2010 y diciembre de 2017, se ejecutó en enero de 2018. Se incluyeron modelos de costo-efectividad con perspectiva de pagador para interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, teriflunomida, fingolimod, dimetilfumarato, natalizumab, alemtuzumab y rituximab. La herramienta Quality of Health Economic Studies fue usada para determinar la calidad de los estudios, el sesgo se evaluó sin una herramienta estandarizada, dada su no existencia. Se analizaron costos directos, años de vida ajustados por calidad y la razón de costo-efectividad incremental. La extracción de los datos y la evaluación de la información se realizaron por cada autor de forma independiente.

Abstract

Objective: To identify and describe cost-effectiveness studies that evaluate disease modifying therapies in the context of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Method: A systematic review of the literature was carried out by searching MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, LILACS, the Tufts Medical Center Cost-Effectiveness Analysis Registry, the National Health Service Economic Evaluation Database and Open Grey. The search was performed in January 2018 and covered articles published between January 2010 and December 2017. The studies reviewed were payer-perspective cost-effectiveness analyses for interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate, teriflunomide, fingolimod, dimethyl fumarate, natalizumab, alemtuzumab and rituximab. The Quality of Health Economic Studies instrument was used to determine the quality of the studies reviewed. Risk of bias was assessed without a standardized tool. An analysis was made of direct costs, quality-adjusted life-years and the incremental cost-effectiveness ratio. Data extraction and evaluation of information were conducted separately by each author.

PALABRAS CLAVE

Análisis de costo-efectividad; Años de vida ajustados por calidad; Esclerosis múltiple; Razón de costo-efectividad incremental; Revisión sistemática; Terapia modificadora de la enfermedad.

KEYWORDS

Cost-effectiveness analysis; Quality-adjusted life-years; Multiple sclerosis; Incremental cost-effectiveness ratio; Systematic review; Disease-modifying therapy.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Resultados: Se encontraron 401 referencias, se incluyeron nueve estudios; hubo variabilidad en múltiples aspectos metodológicos. Según la razón de costo-efectividad incremental (costo), dos trabajos mostraron que ninguna terapia de primera línea fue costo-efectiva, un tercer estudio reporta al interferón beta-1b como dominante sobre placebo (-315.109,45 dólar estadounidense [US\$]) y un cuarto artículo expone a teriflunomida como dominante sobre interferones y acetato de glatiramer (-121.840,37 US\$). Respecto a las terapias de segunda línea, dimetil fumarato fue costo-efectivo en un estudio comparado con acetato de glatiramer e interferón beta-1a y fue dominante en otro trabajo frente a acetato de glatiramer (-158.897,93 US\$) y fingolimod (-92.988,97 US\$). En la tercera línea de tratamiento, natalizumab fue costo-efectivo sobre fingolimod en un artículo, y alemtuzumab fue dominante contra fingolimod (-49.221 US\$) en un segundo estudio. En un tercer ensayo el alemtuzumab fue dominante sobre natalizumab (-1.656.266,07 US\$). Muchos estudios tuvieron sesgo de patrocinador. Ocho artículos obtuvieron alta puntuación de calidad con la herramienta Quality of Health Economic Studies.

Conclusiones: Este trabajo demuestra que existe una gran variabilidad metodológica entre los estudios de costo-efectividad, y algunos de ellos tienen resultados contradictorios. No es posible determinar qué terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente es costo-efectiva.

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, crónica, inflamatoria y diseminada, la cual a largo plazo conlleva degeneración neuroaxonal¹. Su presentación clínica es variada y afecta al sistema piramidal, el extrapiramidal, el cerebeloso, el sensitivo y genera a largo plazo un trastorno neurocognitivo². Tiene una predilección por el sexo femenino en una relación 3:1; y una prevalencia variable según la latitud: Colombia (1,48-4,89/100.000 habitantes)³, Reino Unido (112/100.000), Canadá (55-248/100.000), EE.UU. (65-160/100.000) y España (50/100.000)⁴.

La carga lesional acumulada conlleva discapacidad física y mental, lo que al final provoca que estos pacientes requieran cuidadores y disminuyan los años de vida productivos⁵. A pesar de no entender qué es lo que provoca que se desarrolle la enfermedad, actualmente existen múltiples medicamentos, cada uno con mecanismos de acción y vías de administración diferentes⁶⁻⁹. Se considera que ésta es una enfermedad de alto costo. El valor del gasto oscila dependiendo del fármaco usado, las complicaciones secundarias a la terapia, el número de recaídas y la discapacidad acumulada. En un estudio llevado a cabo entre 2003 y 2008 en Colombia¹⁰, se determinó que durante la fase recurrente-remitente el 91,5% del gasto total corresponde a los costos directos de las terapias modificadoras de la enfermedad; sin embargo, cuando los pacientes se encuentran en la fase secundaria progresiva, los costos directos bajan y aumentan los costos indirectos dados por incapacidades y pensiones de invalidez, donde estos últimos alcanzan a representar el 39,1% del gasto total. En el año 2008 se dispuso de hasta 25.714 US\$ por paciente durante la etapa recurrente-remitente y de hasta 1.237 US\$ por cada recaída. Durante el año 2014, Colombia gastó aproximadamente 42.952.209 US\$ para atender a toda la población con esclerosis múltiple⁵.

Existe una tendencia internacional en la valoración del impacto económico de los tratamientos para determinar qué terapias merecen ser cubiertas por el Estado¹¹. El objetivo es generar servicios sanitarios de calidad en un contexto con limitación de los recursos económicos¹²⁻¹⁴. Se plantea realizar una revisión sistemática de la literatura médica que explore la información publicada a través de modelos de costo-efectividad. Se pretende, además, que los resultados contribuyan a la toma de decisiones clínicas, con un efecto positivo en el uso racional y adecuado de los recursos públicos.

El objetivo primario fue identificar y describir los estudios de costo-efectividad que evalúan las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Los objetivos secundarios fueron describir los estudios que evaluaron terapias consideradas de primera línea, de segunda línea y de tercera línea.

Métodos

Se utilizó una combinación de lenguaje controlado (MeSH, Emtree, DeCS, incluyendo términos explotados) y términos de texto libre (consideran-

Results: Four hundred one references were found; nine studies were included. A great degree of variability was identified for several methodological aspects. Two studies that applied the incremental cost-effectiveness ratio (cost) showed no first-line therapy to be cost-effective. A third study demonstrated dominance of interferon beta-1b over placebo (USD -315,109.45) and a fourth paper showed dominance of teriflunomide over interferons and glatiramer acetate (USD -121,840.37). As regards second-line therapies, dimethyl fumarate was cost-effective in a study that compared it to glatiramer acetate and interferon beta-1a and it was dominant in another study that compared it with glatiramer acetate (USD -158,897.93) and fingolimod (USD -92,988.97). In the third line of treatment, one study showed natalizumab to be cost-effective as compared with fingolimod, and another study showed alemtuzumab to be dominant over fingolimod (USD -49,221). A third trial demonstrated alemtuzumab to be dominant over natalizumab (USD -1,656,266.07). Many of the trials have sponsorship bias. Eight of the trials received a high QHES score.

Conclusions: The present paper shows that cost-effectiveness studies have high levels of methodological variability, some of them reaching contradictory results. As a result, it is not possible to determine which disease-modifying therapy is really cost-effective in the context of relapsing-remitting multiple sclerosis.

do variantes en la escritura, sinónimos, acrónimos y truncaciones) con etiquetas de campo (título y *abstract*), operadores de proximidad (adj) y operadores booleanos (OR, AND). La sensibilidad de la estrategia de búsqueda fue mejorada al incluir palabras claves relevantes para los tipos de estudios a incluir. Se realizaron las búsquedas en: MEDLINE a través de Ovid, Embase a través de Ovid, Cochrane Library, LILACS, Tufts Medical Center Cost-effectiveness Analysis Registry y National Health Service Economic Evaluation database. Para la búsqueda de la "literatura gris", se utilizó Open Grey.

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) usados fueron: *Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting*, *Cost Effectiveness Analysis*, *Interferon beta-1a*, *Interferon beta-1b*, *Glatiramer acetate*, *Teriflunomide*, *Fingolimod Hydrochloride*, *Dimethyl Fumarate*, *Natalizumab*, *Alemtuzumab*, *Rituximab*. Los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) usados fueron: Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Análisis Costo Efectividad, Interferón beta-1a, Interferón beta-1b, Acetato de Glatiramer, Teriflunomida, Clorhidrato de Fingolimod, Dimetilfumarato, Natalizumab, Alemtuzumab, Rituximab. La búsqueda se realizó el 1 de enero de 2018 y su estrategia detallada se muestra en los apéndices A al G.

Se seleccionaron estudios originales de evaluación económica que tenían modelos de costo-efectividad y costo-utilidad; se evaluaron aquellos cuyo desenlace medido fue la razón de costo-efectividad incremental (RCEI)-costo/años de vida ajustados por calidad (AVAC), independientemente de si el modelo era teórico o basado en ensayos clínicos; estas publicaciones debían tener la información de los desenlaces y de los costos directos. Teniendo en cuenta que los costos varían a lo largo del tiempo, se limitó la búsqueda en el tiempo desde enero de 2010 hasta diciembre de 2017. Las publicaciones debían estar escritas en idioma español o inglés. Los modelos de los estudios debían plantearse desde la perspectiva del pagador¹³. Se tuvieron en cuenta todas las terapias modificadoras de la enfermedad aprobadas ambas por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el año 2017 (medicamentos que también cuentan en Colombia con registro sanitario otorgado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [INVIMA]); el rituximab no cuenta con dicho registro, pero se usa en casos específicos teniendo en cuenta la evidencia científica disponible¹⁵⁻¹⁹. Dada la información publicada por Hauser *et al.*²⁰, se dividieron para efectos de análisis y comparación en tres líneas de tratamiento. No se evaluaron los estudios que no tenían publicada con claridad y en su totalidad la información de los desenlaces y de los costos (como los resúmenes de congresos); tampoco los estudios que determinaron sólo efectos adversos de las terapias modificadoras de la enfermedad mas no sus costos; y también se excluyeron los que analizaron medicamentos aprobados sólo por una de las dos entidades regulatorias también se excluyeron.

Procesamiento de los datos

Dos de los autores realizaron la búsqueda de la literatura de forma independiente y seleccionaron los estudios teniendo en cuenta el título y el

resumen. De manera aislada se realizó una evaluación de la metodología y diseño de los estudios, de su calidad y el riesgo de sesgo. En los casos donde se presentó discordancia entre los hallazgos de los evaluadores, se recurrió a la revisión de un tercer evaluador experto en metodología. La extracción de los datos se llevó a cabo también de forma independiente, la cual incluyó los costos directos (costos de la enfermedad, costos por recaída, costo del medicamento), AVAC, los valores de RCEI y los datos metodológicos (autores, año de publicación, tipo de estudio, patrocinador del estudio, país/contexto, modelo usado, ciclos del modelo, origen de los datos, intervenciones evaluadas, moneda y año, método de evaluación de los efectos, población objeto, horizonte, tasa de descuento, análisis sensibilidad, desenlace evaluado por el modelo, conclusión del estudio). Previendo que pudiera existir heterogeneidad entre los estudios y que sus resultados no se pudieran agrupar, no se planteó realizar metaanálisis^{21,22}. Se utilizó la herramienta virtual CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter (versión 1.5 con actualización: 29 de abril de 2016, <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>) para hacer la conversión y el ajuste estimado de los costos al valor del US\$. Independientemente de los valores de RCEI publicados, se recalcaron cada uno de ellos con base en los datos primarios que arrojó cada modelo. Por medio del programa Microsoft Excel, Office 365® (Microsoft Corporation), se guardó toda la información obtenida en plantillas previamente estructuradas al diseñar el protocolo.

Se escogió el instrumento Quality of Health Economic Studies (QHES) para evaluar la calidad de los estudios²³, ya que se desarrolló específicamente para estudios de costo-efectividad y provee un resultado cuantitativo que permite realizar comparaciones más objetivas. El instrumento está validado y consta de 16 ítems, generando una puntuación entre 0 y 100 (100 representa alta calidad). Cada autor de forma independiente aplicó el instrumento a cada uno de los artículos incluidos en el análisis. No se utilizó la herramienta Consolidated Health Economic Evaluation Reporting

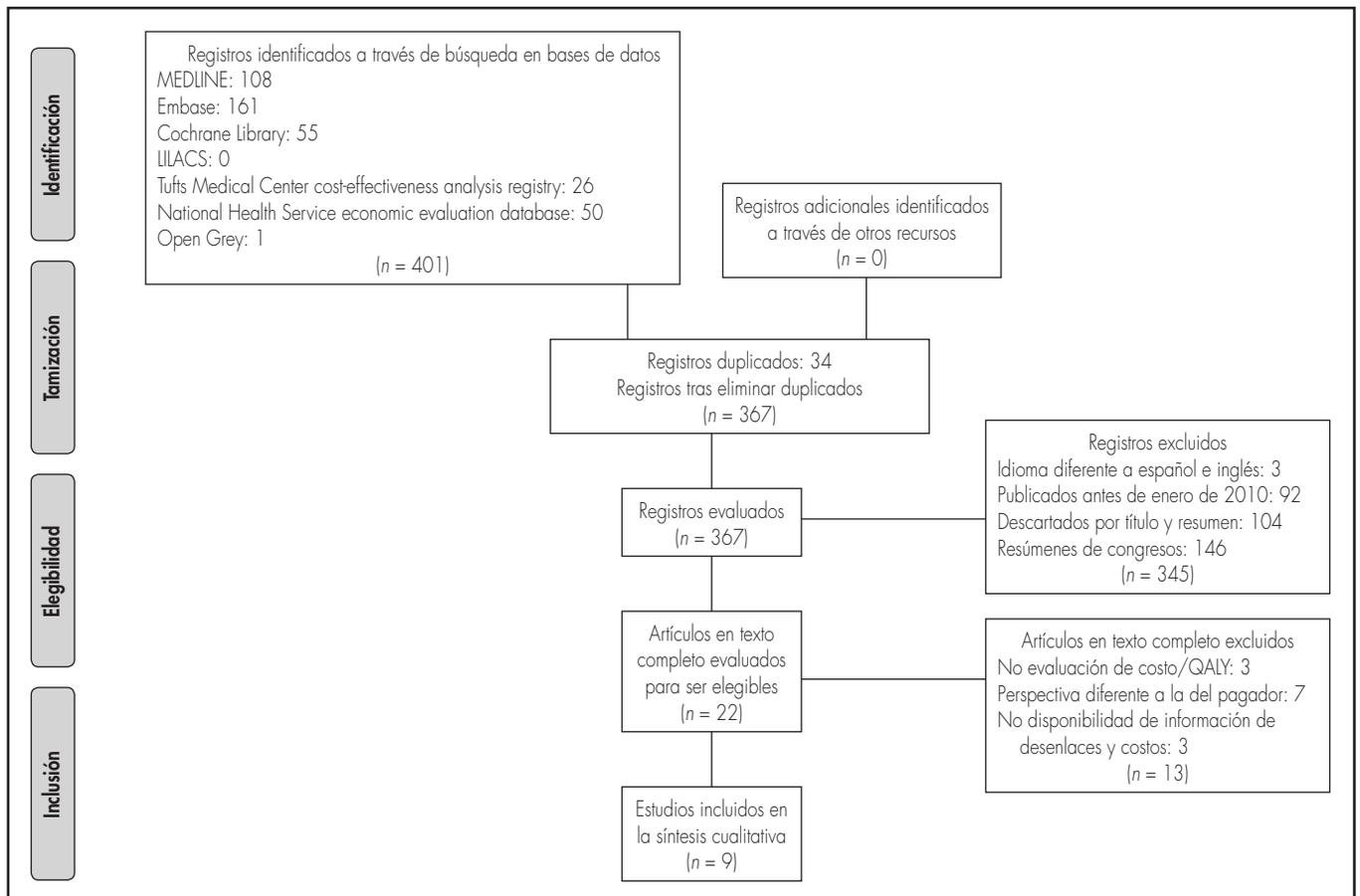
Standards (CHEERS)²⁴ al ser cualitativa y generar dificultad entre los autores para definir si un artículo era de buena calidad o no. La valoración del sesgo de cada estudio se llevó a cabo por cada autor sin una herramienta estandarizada dada su no existencia; se tuvo en cuenta la propuesta de Evers *et al.*²⁵, la cual se especifica en el apéndice L. Las discordancias se analizaron en consenso con el asesor metodológico. Se tuvieron en cuenta los sesgos que puede tener una revisión sistemática como el sesgo de selección de los estudios, el sesgo de información y el sesgo de publicación. La mitigación de los sesgos intrínsecos se realizó de la siguiente forma:

- Sesgo de selección: la estrategia de búsqueda se llevó a cabo por dos autores de manera independiente, los resultados se compararon y las discordancias se resolvieron con el asesor metodológico.
- Sesgo de información: cada autor individualmente hizo la evaluación de la calidad de cada artículo y se llevó a cabo la búsqueda de sesgos. Los resultados discordantes se llevaron a discusión con el asesor metodológico.
- Sesgo de publicación: se realizó búsqueda de "literatura gris" a través de la base de datos Open Grey.

Resultados

Se obtuvieron 401 títulos distribuidos así: MEDLINE con 108 registros, Embase con 161 registros, Cochrane library con 55 registros, LILACS con 0 registros, Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry con 26 registros, National Health Service economic evaluation database con 50 registros y Open Grey con 1 registro. Después de eliminar los duplicados, los publicados antes de enero de 2010, los que eran en idiomas diferentes a español e inglés, los que por su título y resumen no tenían relación con las intervenciones a evaluar o no correspondían a estudios de costo-efectividad y los que eran resúmenes de congresos, se obtuvieron 22 registros a evaluar en su texto completo. Después de revisar los artículos completos, 9 referencias completaron los criterios de inclusión²⁶⁻³⁴ (Figura 1)³⁵. Se excluyeron 13 estudios en total,

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).



por tener un modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad^{36,42}, no evaluar RCEI costo/AVAC^{43,45}, realizar evaluación de costos⁴⁶ y no exponer claramente los costos totales de cada fármaco^{47,48}. Los estudios excluidos e incluidos se presentan en el apéndice I a J.

Caracterización de los estudios

De los nueve estudios incluidos en el análisis, siete se realizaron con patrocinio de algún laboratorio farmacéutico^{27,33}. Siete estudios tuvieron el modelo teórico de Markov^{26,29,32,34} y dos realizaron una simulación de eventos discretos^{30,31}. Tres estudios evaluaron fármacos de primera línea^{26,28}, dos analizaron fármacos de segunda línea^{32,33}, un trabajo comparó medicamentos de segunda línea con los de primera²⁹, dos estudiaron medicamentos de tercera línea con uno de segunda línea^{30,31} y otro comparó intervenciones secuenciales desde primera hasta tercera línea terapéutica³⁴. Hubo variabilidad de la moneda usada, algunos usaron dólares, otros euros y otros libras esterlinas. Dentro de los efectos medidos, la calidad de vida se determinó a través del instrumento EuroQol-5D en más de la mitad de los estudios^{27,31,33} y en los demás no se especificó la herramienta usada para calcular los AVAC. El horizonte fue variable, siendo en algunos estudios entre 10-15 años^{27,28} y en otros de 100 años^{30,31}. Las tasas de descuento fueron muy similares, entre 3% y 5% en la mayoría. Las características detalladas por cada estudio se exponen en la tabla 1 y en el apéndice K.

Sesgo de los estudios

Etapa preestudio: Los nueve estudios incluidos tienen el sesgo de perspectiva angosta, ya que tienen la perspectiva del pagador, como se definió en los métodos¹³. Se identificaron cuatro estudios con sesgos por comparador inadecuado; tres estudios con placebo^{26,28} y un estudio que comparó fármacos en el escenario de enfermedad altamente activa, pero en donde el referente no tiene estudios diseñados para demostrar su efectividad en este contexto³¹. Hay sesgo por omisión de costos en tres estudios^{26,27,34} y se identificaron dos estudios con sesgo por recolección intermitente de datos^{26,27}.

Etapa del estudio: No hubo sesgos por valoración inválida, uso de RCEI ordinales o doble contabilización de costos. Se identificaron sesgos por descuento inapropiado y análisis de sensibilidad limitado^{26,27}.

Etapa postestudio: No hubo sesgos con relación a la diseminación y reporte de los análisis. Seis estudios presentan sesgos probables con relación al patrocinador del estudio y los resultados de costo-efectividad presentados²⁸⁻³³; tres estudios de Novartis Pharmaceuticals, productor de fingolimod^{30,32}; dos estudios de Biogen Idec, productor de dimetil fumarato y natalizumab^{29,33}, y un estudio de Sanofi Genzyme, productor de teriflunomida²⁸. Un estudio patrocinado por Biogen Idec no mostró resultados que favorecieran al interferón beta-1a²⁷. Los sesgos particulares a cada estudio se presentan en el apéndice M.

Calidad de los estudios incluidos

La puntuación obtenida por los estudios fue buena (Tabla 2); ninguno estuvo en la categoría de más baja calidad, sólo un estudio quedó dentro de la categoría 2²⁶ y las otras ocho publicaciones quedaron en la categoría 4 de más alta calidad metodológica^{27,34} (Tabla 2). Todos los estudios expusieron el objetivo de forma clara; también midieron los costos de forma apropiada y describieron claramente la metodología; expusieron el modelo económico junto con los componentes del numerador y denominador de los RCEI; y todos justificaron sus conclusiones basados en los resultados y declararon el origen de su financiación. Casi todas las publicaciones^{26,28,31,33,34} fallaron en discutir los sesgos potenciales y su implicación en los resultados.

Razón de costo-efectividad incremental de los estudios

La heterogeneidad en los protocolos y los resultados de cada estudio no permitieron realizar un análisis estadístico agrupado, por lo cual se presentan los resultados con un análisis descriptivo (Tabla 3). Se designó

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	País Año	Modelo	Ciclos	Moneda Año	Horizonte	Origen de AVAC	Descuento	Patrocinador
26	Irán 2012	Teórico de Markov	Mensuales	Dólar 2011	Tiempo de vida no especificado	No especificado	Costos: 7,2% Efectos: 7,2%	Ninguno
27	EE.UU. 2011	Teórico de Markov	Anuales	Dólar 2005	10 años	SF-36	Costos: 3,0% Efectos: no especificado	Biogen Idec National Institutes of Health
28	Finlandia 2017	Teórico de Markov	Anuales	Euro 2013-2014	15 años	EQ-5D	Costos: 3,0% Efectos: 3,0%	Sanofi Genzyme
29	Canadá 2016	Teórico de Markov	Anuales	Dólar canadiense 2013	20 años	EQ-5D	Costos: 3,0% Efectos: 5,0%	Biogen Idec
30	Reino Unido 2016	Simulación de eventos discretos	No aplica	Libra esterlina 2015	100 años	EQ-5D	Costos: 3,5% Efectos: 3,5%	Novartis Pharmaceuticals
31	Reino Unido 2017	Simulación de eventos discretos	No aplica	Libra esterlina 2015	100 años	EQ-5D	Costos: 3,5% Efectos: 3,5%	Novartis Pharmaceuticals
32	Reino Unido 2014	Teórico de Markov	Anuales	Libra esterlina 2013-2014	50 años	No especificado	Costos: 3,5% Efectos: 75,0% a 2 años, 50,0% a 5 años	Novartis Pharmaceuticals
33	EE.UU. 2015	Teórico de Markov	Anuales	Dólar 2015	20 años	EQ-5D	Costos: 3,0% Efectos: 3,0%	Biogen Idec
34	EE.UU. 2017	Teórico de Markov	Anuales	Dólar 2014	20 años	No especificado	Costos: 3,0% Efectos: 3,0%	Ninguno

AVAC: años de vida ajustados a calidad; EQ-5D: Cuestionario de calidad de vida EuroQol-5D; SF-36: Cuestionario de calidad de vida SF-36.

Tabla 2. Calificación de la calidad de los estudios según la herramienta *Quality of Health Economic Studies* (QHES)

QHES	Estudio (referencia)								
	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Criterio (No = 0 puntos)									
P1 (7)	7	7	7	7	7	7	7	7	7
P2 (4)	0	4	4	4	4	4	4	4	4
P3 (8)	0	0	8	8	8	8	8	8	8
P4 (1)	0	0	1	1	1	0	0	1	1
P5 (9)	0	9	9	9	9	9	9	9	9
P6 (6)	6	6	6	6	6	0	6	6	6
P7 (5)	0	5	5	5	5	5	5	5	5
P8 (7)	0	0	7	7	7	7	7	7	7
P9 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P10 (6)	6	6	6	6	6	6	6	6	6
P11 (7)	0	7	7	7	0	7	0	7	0
P12 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P13 (7)	0	7	7	7	7	7	7	7	7
P14 (6)	0	6	0	0	0	0	6	0	0
P15 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P16 (3)	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Total	46	84	94	94	87	87	92	94	87
Calidad del estudio	Baja	Más alta							

la línea terapéutica a la que pertenece el estudio de acuerdo con el medicamento empleado como referente para el análisis farmacoeconómico; si el referente fuera placebo, se clasificaron de acuerdo con la línea de tratamiento a la cual corresponden la mayoría de los fármacos evaluados. Hay tres estudios que analizaron primera línea de tratamiento^{26,28}, segunda línea cinco estudios^{29,33} y tercera línea un estudio³⁴.

• Medicamentos de primera línea:

Tres estudios incluyeron interferón beta-1a subcutáneo (s.c.) e intramuscular (i.m.) e interferón beta-1b^{26,28} comparados con placebo. Dos de ellos evaluaron acetato de glatiramer^{27,28}; mientras que teriflunomida y dimetil fumarato se analizaron en un estudio²⁸. El umbral en el estudio de Imani *et al.*²⁶ fue elegido de forma arbitraria e informa que ninguna de las terapias modificadoras de la enfermedad se encuentra bajo el umbral de costo dispuesto a pagar. En los estudios de Noyes *et al.*²⁷ y Soini *et al.*²⁸ no se definió el umbral de costo-efectividad; en el primero ninguna de las terapias fue costo-efectiva, y en el segundo el interferón beta-1b fue dominante frente a placebo, y la teriflunomida fue dominante frente a acetato de glatiramer y los interferones. Los valores de costos, AVAC, umbrales y RCEI se presentan en la tabla 3.

• Medicamentos de segunda línea:

Se evaluó dimetil fumarato en tres estudios^{29,32,33}, fingolimod en cuatro estudios^{30,33}, acetato de glatiramer en dos estudios^{29,33}, e interferón beta-1a s.c., natalizumab y alemtuzumab en un estudio cada uno^{29,30,32}. El umbral de costo-efectividad elegido estuvo entre 20.000 y 50.000 US\$ en cuatro artículos^{29,32} y no fue definido en uno de los trabajos³³. En el estudio de Su *et al.*²⁹ dimetil fumarato fue una opción costo-efectiva comparado con acetato de glatiramer e interferón beta-1a s.c.; paralelamente, este mismo fármaco resultó ser dominante en el estudio de Mauskopf *et al.*³³ frente a acetato de glatiramer y fingolimod. En el estudio de Maruszczak *et al.*³² el fingolimod fue costo-

efectivo en el 73% de los casos al compararse con dimetil fumarato. Finalmente, natalizumab fue costo-efectivo sobre fingolimod en el trabajo de Montgomery *et al.*³⁰ y el alemtuzumab fue dominante sobre fingolimod en otro trabajo del mismo autor³¹ (Tabla 3).

• Medicamentos de tercera línea:

El estudio de Bin Sawad *et al.*³⁴ comparó interferón beta-1a i.m., natalizumab y alemtuzumab con el manejo sintomático, considerándolas estrategias escalonadas según su potencia terapéutica; se planteó un umbral de costo-efectividad de 50.000-100.000 US\$. Ninguna de las terapias modificadoras de la enfermedad fue costo-efectiva para dicho umbral, pero el alemtuzumab resultó dominante frente a natalizumab independientemente del umbral de costo dispuesto a pagar (Tabla 3).

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que el placebo fue costo-efectivo frente a medicamentos de primera línea^{26,27}. Sólo un estudio que comparó los fármacos entre sí favoreció el uso de teriflunomida sobre todas las terapias²⁸. Para la segunda línea de tratamiento, el dimetil fumarato resultó costo-efectivo^{29,33}, mientras que fingolimod, alemtuzumab y natalizumab también lo fueron, cada uno en un trabajo por separado^{30,32}. En esa misma línea terapéutica, dos estudios compararon dimetil fumarato y fingolimod, y cada uno obtuvo resultados diferentes por el modelo planteado. Respecto a la tercera línea de tratamiento, alemtuzumab fue dominante frente a natalizumab³⁴.

La aplicación e interpretabilidad de los resultados debe hacerse con cuidado, ya que hay una gran variabilidad en los valores de RCEI incluso tratándose de la misma terapia y el mismo comparador. Lo anterior depende de: 1) los parámetros elegidos para desarrollar el modelo farmacoeconómico, 2) la elección de la terapia comparadora, y 3) el umbral de costo

Tabla 3. Resultados de los estudios que evaluaron la razón de costo-efectividad incremental (RCEI costo/AVAC)

Estudio	Costo*	AVAC	Umbral**	RCEI = Costo/AVAC
Estudios con terapias de primera línea				
26	Total de por vida por paciente	Interferón beta 1a i.m.: 9.285	Arbitrario 53.649,18 US\$ (50.000 \$)	Interferón beta 1a i.m. vs. placebo: 651.726,97 US\$
	Interferón beta 1a i.m.: 154.717,79 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 269.592,47 US\$ Interferón beta 1b: 321.121,43 US\$ Placebo: 21.765,47 US\$	Interferón beta 1a s.c.: 9.279 Interferón beta 1b: 9.285 Placebo: 9.081		Interferón beta 1a s.c. vs. placebo: 1.251.651,37 US\$ Interferón beta 1b vs. placebo: 1.474.660,26 US\$
27	Total por 10 años por paciente	Interferón beta 1a i.m.: 6.692	No especificado	Interferón beta 1a i.m. vs. placebo: 1.255.296,26 US\$
	Interferón beta 1a i.m.: 563.626,85 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 585.462,76 US\$ Interferón beta 1b: 593.269,22 US\$ Acetato de glatirameró: 573.889,25 US\$ Placebo: 322.609,95 US\$	Interferón beta 1a s.c.: 6.626 Interferón beta 1b: 6.673 Acetato de glatirameró: 6.582 Placebo: 6,5		Interferón beta 1a s.c. vs. placebo: 2.086.133,34 US\$ Interferón beta 1b vs. placebo: 1.564.504,36 US\$ Acetato de glatirameró vs. placebo: 3.064.381,64 US\$
28	Total por paciente	Interferón beta 1a i.m.: 7.456	No especificado	Interferón beta 1a i.m. vs. placebo: 272.570,47 US\$
	Interferón beta 1a i.m.: 402.073,95 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 385.053,42 US\$ Interferón beta 1b: 452.451,97 US\$ Acetato de glatirameró: 408.204,65 US\$ Teriflunomida: 378.475,60 US\$ Dimetil fumarato: 386.018,24 US\$ Placebo: 368.002,64 US\$	Interferón beta 1a s.c.: 7.595 Interferón beta 1b: 7.063 Acetato de glatirameró: 7.475 Teriflunomida: 7.719 Dimetil fumarato: 7.808 Placebo: 7.331		Interferón beta 1a s.c. vs. placebo: 64.586,29 US\$ Interferón beta 1b vs. placebo: -315.109,45 US\$ Acetato de glatirameró vs. placebo: 279.180,66 US\$ Teriflunomida vs. placebo: 26.992,16 US\$ Dimetil fumarato vs. placebo: 37.768,56 US\$ Teriflunomida vs. interferón beta 1a i.m.: -89.727,55 US\$ Teriflunomida vs. interferón beta 1a s.c.: -53.046,92 US\$ Teriflunomida vs. interferón beta 1b: -112.768,85 US\$ Teriflunomida vs. acetato de glatirameró: -121.840,37 US\$ Teriflunomida vs. dimeitil fumarato: 84.748,76 US\$ Teriflunomida vs. placebo: 26.992,16 US\$
Estudios con terapias de segunda línea				
29	Total por DMT Dimetil fumarato: 204.270,04 US\$ Acetato de glatirameró: 184.658,08 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 201.795,22 US\$	Dimetil fumarato: 5.885 Acetato de glatirameró: 5.357 interferón beta 1a s.c.: 5.610	42.017,21 US\$ (50.000 \$)	Dimetil fumarato vs. acetato de glatirameró: 37.074,31 US\$ Dimetil fumarato vs. interferón beta 1a s.c.: 8.968,15 US\$
30	Total Natalizumab: 491.454,49 US\$ Fingolimod: 487.663,79 US\$	Natalizumab: 6,35 Fingolimod: 6,18	29.123,13 US\$- 43.684,69 US\$ (20.000-30.000 £)	Natalizumab vs. fingolimod: 22.298,21 US\$
31	Total Alemtuzumab: 290.189,57 US\$ Fingolimod: 300.033,77 US\$	Alemtuzumab: 4,64 Fingolimod: 4,44	29.030,89 US\$- 43.546,33 US\$ (20.000-30.000 £)	Alemtuzumab vs. fingolimod: -49.221 US\$
32	Total Fingolimod: 528.396,27 US\$ Dimetil fumarato: 514.065,39 US\$	Fingolimod 4,7 Dimetil fumarato: 3,93	44.487,41 US\$ (30.000 £)	Fingolimod vs. dimeitil fumarato: 18.611,53 US\$
33	Total por 20 años por paciente Dimetil fumarato 858.666,84 US\$ Acetato de glatirameró 930.170,91 US\$ Fingolimod 892.049,88 US\$	Dimetil fumarato: 6.856 Acetato de glatirameró: 6.406 Fingolimod: 6.497	No especificado	Dimetil fumarato vs. acetato de glatirameró: -158.897,93 US\$ Dimetil fumarato vs. fingolimod: -92.988,97 US\$
Estudios con terapias de tercera línea				
34	Total por 20 años por paciente Manejo sintomático: 164.346,40 US\$ Interferón beta 1a: 562.639,41 US\$ Natalizumab: 717.476,43 US\$ Alemtuzumab: 684.351,11 US\$	Manejo sintomático: 10,49 Interferón beta 1a: 10,66 Natalizumab: 10,69 Alemtuzumab: 10,71	50.995,99 US\$- 101.991,98 US\$ (50.000-100.000 \$)	Interferón beta 1a i.m. vs. manejo sintomático: 2.342.900,06 US\$ Natalizumab vs. interferón beta 1a i.m.: 5.161.233,95 US\$ Alemtuzumab vs. natalizumab: -1.656.266,07 US\$

* Costos directos convertidos a precio del dólar estadounidense (US\$) para el año 2016.

** Umbral convertido a precio de dólar estadounidense (US\$) 2016 y expresado como costo/AVAC (umbral publicado en el estudio).

AVAC: años de vida ajustados a calidad; DMT: Disease-Modifying Therapy; i.m.: vía intramuscular; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; s.c.: vía subcutánea.

dispuesto a pagar. Por otro lado, existen algunas similitudes, como el uso de la misma herramienta para determinar calidad de vida y las tasas de descuento. Los fármacos de primera línea fueron los más analizados, y éstos pueden tener un costo de adquisición más bajo comparándolos con las terapias más recientes. Tres publicaciones^{26,28} tuvieron como comparador al placebo, el cual llega a tener un costo más bajo. Aquellos trabajos que evaluaron los mismos fármacos toman diferentes fuentes de datos, lo que afecta a su comparabilidad. Adicionalmente, se emplearon distintos modelos para el análisis económico (teórico de Markov, analíticos de decisión y de simulación de eventos discretos). Hay diferencia en la moneda usada en cada escenario, el valor de los costos, el horizonte del modelo y los desenlaces evaluados. Todo lo anterior implica un reto para el presente estudio a la hora de extraer los datos, seleccionar los más relevantes y que sean estos comparables, al menos desde el punto de vista descriptivo. Todos los estudios tuvieron sesgos, presentándolos en elementos intrínsecos al modelo; hubo sesgo de patrocinador, que obliga a hacer un análisis más riguroso del método y de los resultados. La evaluación hecha con la herramienta QHES indicó que la mayoría de los estudios son de la más alta calidad intentando exponer la información de la manera más clara posible.

En Colombia, los medicamentos aprobados no tienen una restricción que impida su uso como primera línea de tratamiento, lo que contribuye a poder ofrecer una terapia personalizada a cada paciente. Para hacer un uso más racional de los recursos económicos (conociendo que los anticuerpos monoclonales y el fingolimod son más costosos) es usual separar las terapias en diferentes líneas que permitan hacer un escalonamiento gradual según las necesidades del paciente y el perfil de seguridad de cada fármaco. Teniendo en cuenta este enfoque terapéutico local (información no publicada) se hizo una modificación a lo propuesto por Hauser *et al.*²⁰ para llevar a cabo el análisis de la información. Se consideraron en primera línea las terapias inyectables y la teriflunomida según su menor efectividad y mayor seguridad, así como la existencia de estudios para síndrome clínico aislado. En segunda línea se contemplaron dimetil fumarato y fingolimod por su mayor potencia respecto a los inyectables, independientemente de la mejor seguridad teórica del dimetil fumarato. En tercera línea se ubicaron los anticuerpos monoclonales por su mayor efectividad, mayor riesgo de efectos adversos y costos en el país. Independientemente de la comparación que se pueda plantear derivada de la clasificación de las terapias, la heterogeneidad de los modelos de los estudios siempre limitará de forma importante comparar los resultados de los RCEI.

Existen tres revisiones sistemáticas previas que evaluaron desenlaces farmacoeconómicos en el tratamiento de la esclerosis múltiple⁴⁹⁻⁵¹. En la revisión de Clegg *et al.* se evaluó la efectividad de las terapias utilizadas en todas las variantes, incluyendo medicamentos no modificadores de la enfermedad como metotrexato, ciclofosfamida y azatioprina⁴⁹. Sólo encontraron estudios farmacoeconómicos de costo-efectividad y costo-utilidad para interferón beta-1a, interferón beta-1b y acetato de glatiramer, con una significativa variabilidad y con desenlaces altamente heterogéneos que son difíciles de interpretar fuera de su contexto. En cuanto a las revisiones de Yamamoto *et al.*⁵⁰ e Iannazzo *et al.*⁵¹, los hallazgos son similares a los del presente trabajo; sin embargo, incluyeron estudios con perspectiva de sociedad, lo cual aumentó más la heterogeneidad de los resultados y limitó generar conclusiones¹³. Adicionalmente, en el último estudio⁵¹ el método de conversión de los precios no es el más recomendado. Si bien en la presente revisión se documentaron dificultades con la heterogeneidad de la información, se identificó un rango completo de alternativas terapéuticas, así como más estudios con comparadores activos. Por ende, el presente trabajo intenta analizar todas las terapias modificadoras de la enfermedad autorizadas por los dos grandes entes reguladores en el mundo (EMA y FDA).

Desde el punto de vista del paciente, lo que más interesa es el potencial de cada fármaco para disminuir la discapacidad, mejorar la calidad de vida y prolongar los años de vida productivos. En consecuencia con lo anterior, en una evaluación farmacoeconómica se deberían incluir los desenlaces que son de importancia para el paciente y a largo plazo para el pagador. Desafortunadamente, la medición de estos costos indirectos

no es fácil ante la escasez de datos y la imprecisión de los valores y utilidades. Esto condujo a la decisión de limitar la perspectiva del presente trabajo para obtener resultados comparables entre estudios. La perspectiva de pagador es más angosta, teniendo desenlaces que son de mayor interés al sistema de salud, por ende se reduce el impacto social que con las conclusiones se pretende generar. Una de las limitaciones más importantes del presente estudio es la dificultad de no poder determinar el impacto social y económico real de las terapias, ya que son muchas las variables a medir y ninguno de los estudios logra tal alcance. Lo anterior es especialmente cierto para Latinoamérica, ya que no se obtuvo ninguna evaluación de costo-efectividad diseñada para esta población. Extrapolar y adaptar la información obtenida con modelos y monedas de otros países se hace difícil y tal vez resulta inapropiado, por lo cual, independientemente de los resultados que se pudieran obtener, generar una política en salud para un país determinado sin datos locales no es factible. Otra limitación es el sesgo de selección, al excluir estudios en otro idioma diferente al español e inglés, sólo fue un manuscrito en idioma ruso (repetido tres veces) el que no entró dentro del análisis y este por su modelo (expuesto en el resumen) probablemente no afectaría a los resultados. La restricción de la búsqueda entre los años 2010 y 2017 podría suponer otra limitante para el presente trabajo, pero teniendo en cuenta que hay mucha fluctuación en el valor de la moneda a lo largo de los años y que el ajuste de la inflación no siempre es preciso, incluir estudios más antiguos impactaría sobre un modelo de costo-efectividad.

Se requieren estudios planteados con modelos lo más homogéneos posible (respecto a la perspectiva, moneda, horizonte, tasa de descuento, población objeto, ciclos del modelo, intervenciones a evaluar, desenlaces a medir, libres de sesgo de patrocinador) y que tengan en cuenta los factores que realmente impactan en la vida de los pacientes, como la discapacidad y los años de vida laboralmente productivos.

El presente estudio demuestra que, dada la gran variabilidad metodológica de los estudios de costo-efectividad y a pesar del intento de homogeneizarlos con la perspectiva de pagador, no es posible determinar qué terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente es más costo-efectiva frente a las otras. Se evidenció que algunos estudios tienen resultados contradictorios entre sí. Dado que no hay suficiente evidencia para responder la pregunta de investigación, se requieren más estudios, con mayor uniformidad en la metodología para en el futuro intentar obtener una recomendación de prescripción razonable y efectiva para el paciente y para el gasto del sistema de salud.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Dra. Myriam Saavedra (profesora de la Unidad de Neurología Clínica de la Universidad Nacional de Colombia) por su orientación y apoyo durante la ejecución del proyecto.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El estudio realizado describe los análisis de costo-efectividad más recientes desde la perspectiva del pagador e intenta exponer los resultados de la mejor manera posible (usando la misma moneda, la misma perspectiva y los mismos desenlaces).

Se demuestra que por la variabilidad metodológica existente entre los estudios, no es posible determinar qué fármaco es más costo-efectivo.

Se requiere uniformidad en la metodología para obtener una recomendación que apoye la toma de decisiones desde el punto de vista de la costo-efectividad.

Bibliografía

- Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:225-38.
- Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess*. 2002;6(10):1-73.
- Toro J, Sarmiento OL, Díaz Del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28:33-8.
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22(2):117-39.
- Jiménez-Pérez CE, Zarco-Montero LA, Castañeda-Cardona C, Otálora Esteban M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(4):385-90.
- National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. *NICE Clin Guidel* CG186 2014;(October 8):1-28.
- Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;0:1-7.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777-88.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-37.
- Romero M, Arango C, Alvis N, Suárez JC, Duque A. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Value Heal*. 2011;14(Suppl 5):S48-50.
- Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JGG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):507-14.
- Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chil*. 2010;138(Supl 2):93-7.
- Moreno Viscaya M, Mejía Mejía A, Castro Jaramillo HE. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014.
- Drummond M, Sculpher M, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programme. 3.º ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):63-70.
- Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395-400.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074-81.
- Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
- Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol*. 2013;74(3):317-27.
- Gomersall JS, Jadotte YT, Xue Y, Lockwood S, Riddle D, Preda A. Conducting systematic reviews of economic evaluations. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):170-8.
- Van Mastrigt GAPG, Hilgsmann M, Arts JJC, Broos PH, Kleijnen J, Evers SMAA, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;16(6):689-704.
- Chiou C, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003;41(11):32-44.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *BMC Med*. 2013;11:80-5.
- Evers S, Hilgsmann M, Adarkwah CC. Risk of bias in trial-based economic evaluations: Identification of sources and bias-reducing strategies. *Psychol Health*. 2015;30(1):52-71.
- Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol*. 2012;11(3):87-90.
- Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*. 2011;77(4):355-63.
- Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2017;39(3):537-557.e10.
- Su W, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ*. 2016;6998:1-10.
- Montgomery SM, Maruszczak MJ, Slater D, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. A discrete event simulation to model the cost-utility of fingolimod and natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *J Med Econ*. 2017;20(5):474-82.
- Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ*. 2017;20(9):962-73.
- Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS, Bergvall N, Adlard N. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ*. 2015;18(11):874-85.
- Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(4):432-42.
- Bin Sawad A, Seoane-Vasquez E, Rodríguez-Monguio R, Turkistani F. Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):97-108.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients. *J Med Econ*. 2012;15(3):424-33.
- Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *Daru*. 2013;21(1):50.
- Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(4):353-62.
- Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther*. 2012;34(9):1966-76.
- Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29(1):71-81.
- Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1 α for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(6):1088-96.
- Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: A French societal perspective. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150703.
- Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1 α for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the ComBiRx study. *J Med Econ*. 2014;17(3):215-22.
- O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295-302.
- Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clin Ther*. 2010;32(4):717-28.
- Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):497-505.
- Agashivala NV, Dastani HB, Carlton R, Sarnes E. Cost-effectiveness of fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Pharm Benefits*. 2011;3(6):320-8.

48. Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2017;20(3):297-302.
49. Clegg A, Bryant J. Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(4):623-39.
50. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: A systematic review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1-13.
51. Iannazzo S, Iliza AC, Perrault L. Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis: A Systematic Literature Review of Cost-Effectiveness Studies. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(2):189-204.