



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Revisión sistemática de evaluaciones económicas del tratamiento modificador del curso de la enfermedad para esclerosis múltiple

Edna Zoraya Sánchez González

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2022

Revisión sistemática de evaluaciones económicas del tratamiento modificador del curso de la enfermedad para esclerosis múltiple

Edna Zoraya Sánchez González

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias Farmacología

Director:

Ph.D., MSc. QF Jorge Augusto Díaz Rojas

Línea de Investigación:

Farmacoeconomía

Grupo de Investigación:

Red para el Uso Adecuado del Medicamento

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá Colombia

2022

*De lo único que estaba segura al emprender este proyecto, era de compartir este poema.
La única alternativa terapéutica 100% transferible y costo-efectiva independientemente del
contexto y la perspectiva desde la cual se aprecie.*

La luna

*La luna se puede tomar a cucharadas
o como una cápsula cada dos horas.
Es buena como hipnótico y sedante
y también alivia
a los que se han intoxicado de filosofía
Un pedazo de luna en el bolsillo
es mejor amuleto que la pata de conejo:
sirve para encontrar a quien se ama,
para ser rico sin que lo sepa nadie
y para alejar a los médicos y las clínicas.
Se puede dar de postre a los niños
cuando no se han dormido,
y unas gotas de luna en los ojos de los ancianos
ayudan a bien morir.*

*Pon una hoja tierna de la luna
debajo de tu almohada
y mirarás lo que quieras ver.
Lleva siempre un frasquito del aire de la luna
para cuando te ahogues,
y dale la llave de la luna
a los presos y a los desencantados.
Para los condenados a muerte
y para los condenados a vida
no hay mejor estimulante que la luna
en dosis precisas y controladas.*

Jaime Sabines

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Nombre Edna Zoraya Sánchez González

Fecha 06/05/2022

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia, sagrado recinto de oportunidades infinitas y que tras el paso por sus aulas tantas puertas me ha abierto. Al profesor Jorge Augusto Díaz Rojas, Director de esta tesis de maestría, por su colaboración y guía, pero especialmente por su confianza. A César Ricardo Huérfano Herrera por su colaboración como segundo revisor en la presente publicación. Y finalmente a todos aquellos que, a través de su paciencia y consejos, contribuyeron a que culminar este proceso fuera posible.

Resumen

Revisión sistemática de evaluaciones económicas del tratamiento modificador del curso de la enfermedad para esclerosis múltiple

Objetivo. Llevar a cabo una revisión sistemática de evaluaciones económicas del tratamiento modificador del curso de la enfermedad aprobado en Colombia para esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo la búsqueda de evaluaciones económicas para la condición de interés en bases de datos especializadas como Medline, Embase, NHS EED entre otras. Se extrajo la información relevante a través de una matriz estandarizada y se evaluó la calidad de los estudios por medio de la herramienta QHES. Posteriormente, a través del instrumento propuesto por Welte et al, se evaluó la transferibilidad de los estudios considerados de alta calidad.

Resultados. Con la búsqueda se recuperaron 1046 títulos, tras la depuración 45 artículos fueron incluidos en la revisión para análisis de texto completo los cuáles a su vez alimentaron la matriz de extracción de datos. Tras la evaluación de la calidad metodológica 23 estudios obtuvieron 75 puntos o más de acuerdo con la escala QHES y estos fueron evaluados con el instrumento de Welte en relación a las características metodológicas, del sistema de salud y de la población determinando que ninguno era transferible al contexto colombiano.

Conclusiones. Los estudios incluidos en la revisión presentan alta heterogeneidad, hecho que dificulta definir cuál es la mejor alternativa para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente y aún más para transferir los resultados al contexto colombiano. Sin embargo, este tipo de abordaje permite establecer los mejores parámetros para el desarrollo de una evaluación *de novo*, ahorrando de esta manera tiempo y recursos en la toma de decisiones.

Palabras clave: Esclerosis múltiple remitente-recurrente, revisión sistemática de evaluaciones económicas, toma de decisiones, calidad metodológica, terapia modificadora de la enfermedad, transferibilidad

Abstract

Systematic review of economic evaluations of disease-modifying therapies in Multiple Sclerosis.

Objective. To carry out a systematic review of economic evaluations of disease-modifying therapies in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis approved in Colombia.

Materials and Methods. It was conducted a search of economic evaluations published until December 2021 in specialized databases such as MEDLINE, EMBASE, NHS EED among others. Relevant information was extracted through a standardized matrix based on the literature and the quality of the studies was later evaluated using the QHES tool. Subsequently, through the instrument proposed by Welte et al, it was found that none can be transferable for the Colombian context.

Findings. From the search 1046 titles were retrieved. After filtering, 45 articles were included in the review for full text analysis, which in turn fed the data extraction matrix and were subject to methodological quality assessment. Regarding the evaluation of transferability, a selection of 23 studies was included, which obtained a score higher than 75 and were analyzed in relation to their methodological, health system and population characteristics.

Conclusion. The studies included in the systematic review display a high heterogeneity, a fact that makes it difficult to define which is the best alternative for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis and even more so to transfer the results to the Colombian context. However, this type of approach allows establishing the best parameters for the development of a de novo evaluation, thus saving time and resources in decision making process.

Keywords: Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting, Cost-Benefit Analysis, Systematic Reviews of Health Economic Evaluations, Decisions making, Disease-Modifying Therapies

Contenido

	Pág.
1. Marco Teórico.....	5
1.1 Esclerosis Múltiple.....	5
1.1.1 Clasificación	6
1.1.2 Diagnóstico.....	6
1.2 Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.....	8
1.3 Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas.....	16
1.3.1 Evaluación Económica De Tecnologías En Salud.....	16
1.3.2 Análisis de costo efectividad.....	17
1.3.3 Revisión Sistemática de Evaluaciones Económicas	18
2. Metodología.....	19
2.1 Pregunta de investigación	19
2.2 Objetivo general	20
2.3 Objetivos específicos	20
2.4 Tipo de estudio.....	20
2.5 Criterios de elegibilidad	21
2.5.1 Población.....	21
2.5.2 Criterios de inclusión	21
2.5.3 Criterios de exclusión.....	21
2.6 Búsqueda de información.....	22
2.7 Extracción de los datos relevantes	22
2.8 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios	23
2.9 Evaluación de la transferibilidad de los estudios	25
3. Resultados y Discusión	27
3.1 Búsqueda de la literatura.....	27
3.2 Selección de los estudios	28
3.3 Extracción de datos.....	30
3.4 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios	36
3.5 Evaluación de la transferibilidad de los estudios	39
4. Conclusiones y recomendaciones.....	43
4.1 Conclusiones.....	43
4.2 Recomendaciones.....	44

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
EM	Esclerosis Múltiple
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
IFN β 1A	Interferón Beta 1A
IFN β 1B	Interferón Beta 1B
LMP	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
OMS	Organización Mundial de la Salud
QHES	Quality of Health Economic Studies instrument
RSEE	Revisión sistemática de evaluaciones económicas
SNC	Sistema Nervioso Central

Introducción

. El Gasto en salud en Colombia alcanzó 6,1% del PIB en el 2011 [1], de este un porcentaje importante fue invertido en medicamentos, principalmente productos cada vez más costosos y de reciente aparición en el mercado. Los sistemas de salud y los aseguradores en el mundo buscan propender por la eficiencia, en el entendido de que los recursos son escasos y las necesidades infinitas. En un escenario en donde cada día aparecen nuevas tecnologías sanitarias, es fundamental establecer con cuál alternativa es posible alcanzar un mejor desenlace en salud [2] y esto se consigue con el desarrollo de evaluaciones económicas.

De acuerdo con lo anteriormente señalado, este trabajo se llevó a cabo con el fin de establecer cuál es la mejor alternativa farmacoterapéutica para el manejo a largo plazo de una enfermedad de alto costo en Colombia, como lo es la Esclerosis Múltiple.

La Organización Mundial de la Salud, ha señalado que existen en el mundo cerca de 1.000 millones de personas con algún tipo de discapacidad y cerca del 62% de los años de vida en función de discapacidad se deben a patologías neurológicas, dentro de las cuales se encuentra la EM, catalogada como la segunda causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, principalmente en Europa y Norte América [3].

En Colombia, no es una enfermedad muy prevalente ni integra el grupo de patologías que más impactan la carga de enfermedad del país, su prevalencia no supera los 5 casos por 100.000 habitantes [4,5]. No obstante, vale la pena mencionar que, aunque su frecuencia sea baja, genera un importante impacto económico.

Para el periodo 2002-2005, la EM representó el 9,9% del gasto total en medicamentos de alto costo en el sistema de salud colombiano, lo que la convirtió en el diagnóstico más costoso, seguido del cáncer de seno y el VIH/ SIDA [6].

En Colombia, a la fecha de elaboración de este documento, se encuentran aprobados por el INVIMA 11 fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), indicados en el tratamiento a largo plazo de la EM, tres beta interferones, acetato de glatirámico, Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Cladribina, Ocrelizumab, Teriflunomida y Dimetilfumarato.

A pesar de la amplia oferta terapéutica disponible en el tratamiento de la EMRR, éste se orienta a disminuir la progresión de la enfermedad y, a pesar de que la EM es uno de los principales focos de innovación en la industria farmacéutica, aún no se cuenta con una alternativa que cure la enfermedad, sino que, por lo tanto, se constituye en una terapia crónica y de alto impacto financiero. Se ha estimado, en estudios realizados en el contexto local, que los medicamentos utilizados en EM explican el 91,5% promedio de los costos de la enfermedad [7].

En el país no es clara la existencia de dos líneas de tratamiento pues en la indicación del registro sanitario no se precisa y tampoco existen guías de práctica clínica nacionales para EM. En general, para la mayoría de los FAME las indicaciones aprobadas en el registro sanitario no restringen su uso en una determinada línea de tratamiento, salvo para Natalizumab, Fingolimod y Alemtuzumab con indicación como tratamiento alternativo a otras terapias usadas en EMRR. Para Natalizumab y Fingolimod se reportan ventajas marginales de eficacia frente a los FAME de primera línea, sin embargo, su uso presenta un riesgo adicional en la seguridad del paciente. [8 -12].

Adicionalmente, es importante señalar que la financiación de los FAME para EMRR en Colombia se da, principalmente, a través de recursos públicos. El 55% de los medicamentos está incluido en el plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación (PBSUPC), mientras que el 45% restante se cubre a través de los presupuestos máximos.

Por lo anterior, dada la amplia oferta terapéutica que puede generar incertidumbre en la prescripción y el alto impacto que tiene el costo de tratamiento en esta enfermedad, para el pagador puede ser muy valioso contar con herramientas que determinen cuál de las alternativas disponibles es la opción más costo-efectiva.

Hasta el momento, las evaluaciones farmacoeconómicas de la terapia inmunomoduladora en EM en Colombia son limitadas a pesar de que desde 2011, cuando se llevó a cabo la primera actualización integral del plan de beneficios en salud, se reconoció la necesidad de contar con ese tipo de estudios. En esa ocasión se presentó la síntesis de evaluaciones económicas disponibles y se llevaron a cabo recomendaciones a partir de ésta [13], sin embargo, la transferibilidad de las evaluaciones económicas es una práctica que debe ser analizada de manera exhaustiva pues el contexto en que se establecen las recomendaciones responde a un escenario particular y no puede generalizarse, hecho que justifica la elaboración de evaluaciones económicas a nivel local que apoyen una correcta toma de decisiones.

1. Marco Teórico

1.1 Esclerosis Múltiple

La Esclerosis Múltiple (EM) es una condición inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) de naturaleza autoinmune, que causa lesiones en el cerebro, médula espinal y nervio óptico [3]. Se presenta destrucción de la mielina, daño axonal, gliosis y formación de placas escleróticas. El detonante de esta enfermedad es desconocido y su curso es impredecible, sin embargo, en la mayoría de los pacientes se observan inicialmente episodios de déficits neurológicos reversibles y posterior evolución hacia un deterioro progresivo en el tiempo, caracterizado por discapacidad física y disminución de la capacidad cognitiva [16, 17].

La EM es uno de los desórdenes neurológicos más comunes en el mundo y se estima que afecta alrededor de 2,5 millones de personas, con una prevalencia aproximada de 100 a 120 casos por 100.000 habitantes. Se presenta especialmente en países de ascendencia caucásica, principalmente en Europa y Norteamérica [3]. Los síntomas empiezan a presentarse cerca de los 30 años de edad y 2 tercios de quienes son diagnosticados con esta enfermedad son mujeres.

A lo largo de su evolución, la EM produce un grado creciente de discapacidad con repercusiones importantes tanto en la calidad de vida de los pacientes como en su productividad, estimándose que el 50% de estos pueden abandonar su trabajo al cabo de 10 años del diagnóstico, necesitar dispositivos adicionales para caminar al cabo de 15 años o presentar alguna discapacidad para hablar después de 25 años de diagnosticada la enfermedad. Incluso en fases iniciales, la EM tiene un impacto importante en los pacientes, afectando a su estado de ánimo, limitando su capacidad profesional y deteriorando sus relaciones sociales y familiares [3].

1.1.1 Clasificación

La EM puede clasificarse en cuatro tipos o cursos, como se presenta a continuación.

- Remitente-Recurrente (EMRR): afecta a cerca del 85% de las personas con EM, se caracteriza por la presencia de brotes o recaídas, es decir, la aparición de síntomas y signos de disfunción neurológica central de más de 24 horas de duración en ausencia de fiebre, que se estabilizan y mejoran con el tiempo. En este tipo de EM la progresión de la discapacidad es mínima. Alrededor del 15% de los pacientes no tendrán una afectación importante por más de 20 años.
- Secundaria progresiva (EMSP): se caracteriza por empeoramiento gradual de las recaídas e incremento del déficit neurológico. Corresponde al 70% de los pacientes que en fase inicial presentaron el tipo remitente-recurrente, con progresión en esta etapa de la enfermedad.
- Primaria progresiva (EMPP): del 10% al 15% de los casos presenta degeneración neurológica progresiva desde el inicio de la enfermedad y ausencia de recaídas.

1.1.2 Diagnóstico

El diagnóstico de EM, debe fundamentarse en la presencia de lesiones de la sustancia blanca que se diseminan a través del espacio y del tiempo, basado en criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio, cuando ya se han descartado otros diagnósticos.

Existe un gran número de criterios para definir la enfermedad [18], sin embargo, los más utilizados son los criterios de McDonald, que se presentan a continuación [19]:

- Por lo menos dos brotes o recaídas; evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones o evidencia clínica de una lesión con constatación de historia clínica razonable de un ataque previo.

- Por lo menos dos brotes o recaídas; evidencia clínica objetiva de una lesión. Diseminación en el espacio por presencia de bandas oligoclonales o elevación del índice de inmunoglobulina. Ataque clínico adicional en un sitio diferente del SNC.
- Un brote o recaída: evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones. Se necesita demostrar diseminación en el tiempo mediante la presencia de lesiones asintomáticas gadolinio positivas y no gadolinio positivas en cualquier momento o nueva lesión en T2 o gadolinio positiva en el seguimiento por resonancia magnética, con independencia del tiempo con referencia al análisis de base, o espera de un segundo ataque clínico.
- Un brote o recaída: evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínico aislado). Se necesita demostrar diseminación en el tiempo y en el espacio.

Hay un número extenso de condiciones, que eventualmente pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial de EM y deben ser descartadas antes de establecer un diagnóstico confirmatorio. En este grupo se encuentran, entre otras condiciones, enfermedades inflamatorias tipo lupus eritematoso sistémico, enfermedades vasculares tipo vasculitis del SNC, enfermedades infecciosas como el VIH y enfermedades metabólicas como la deficiencia de vitamina B12. Sin embargo, no hay acuerdo sobre las exploraciones rutinarias mínimas que deben realizarse [20].

En la presencia de un caso de manifestaciones neurológicas sugerentes de EM es importante mencionar que existen formas de presentación típica y atípica [21]. En el primer grupo se encuentran la neuritis óptica unilateral, la mielitis transversa y los síndromes de tronco; mientras que en el segundo grupo se presentan hemisíndrome sensitivo o motor, deterioro cognitivo y compromiso esfinteriano puro. Para clasificar un caso en estas condiciones es necesario tener en cuenta las características del paciente y la forma de presentación de las manifestaciones neurológicas.

1.2 Fármacos modificadores de la enfermedad

El tratamiento de la EM puede ser tanto agudo como crónico dependiendo del desenlace en salud a alcanzar.

El tratamiento agudo o sintomático consiste en tratar los brotes o recaídas. Generalmente se prescribe un corticoide, metilprednisolona en dosis de 500 a 1000 mg vía intravenosa diariamente por 3 a 5 días, seguido por prednisona vía oral por una a dos semanas, inicialmente 60 mg por 4 días y después 20 mg cada día por 4 días [22, 23,28].

El tratamiento crónico consiste en tratar la enfermedad a largo plazo con FAME, usualmente inmunomoduladores, que si bien no están orientados a disminuir la frecuencia y/o severidad de los brotes si procuran enlentecer el curso de la enfermedad.

En Colombia, de acuerdo con la base de registros sanitarios del INVIMA, hay doce medicamentos autorizados por la agencia reguladora para el tratamiento de EM, los cuales se describen a continuación.

Interferón Beta 1A (IFN β 1A): Los interferones son citoquinas que median la actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. El IFN β 1A es un medicamento que pertenece al grupo farmacológico de los inmunoestimulantes con código ATC L03AB07, específicamente corresponde a una glicoproteína purificada con secuencia de aminoácidos idéntica al IFN β derivado de fibroblastos humanos. No se conoce el mecanismo de acción del IFN β 1A en el tratamiento de la esclerosis múltiple [11].

En Colombia el IFN β 1A está financiado con los recursos del PBSUPC y está indicado para el tratamiento de formas remitentes-recurrentes de esclerosis múltiple, para retrasar la progresión de la incapacidad física y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas en EM. En cuanto a su seguridad, dentro de sus efectos adversos se ha reportado anemia, anafilaxis, cardiomiopatía, daño hepático, hepatotoxicidad, convulsiones, trombocitopenia, hipersensibilidad e insuficiencia cardíaca congestiva [11,29].

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de registros sanitarios del INVIMA, la oferta de este medicamento a diciembre de 2021 se relaciona en la Tabla 1.

Tabla 1 Registros sanitarios IFN β 1A

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Avonex	Biogen	30 μ g	Intramuscular
Rebif	Merck S.A	44 μ g	Subcutánea
Blastoferon	Biosidus S.A	44 μ g	Subcutánea
Blastoferon	Biosidus S.A	22 μ g	Subcutánea

Interferón Beta 1B (IFN β 1B): Es un medicamento que pertenece al grupo farmacológico de los inmunoestimulantes con código ATC L03AB08. Interfiere en la replicación viral, disminuye la replicación celular, mejora la actividad de células Natural Killer e incrementa la expresión del antígeno clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Si bien su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, se sabe que las propiedades biológicas de la respuesta modificadora, está mediada a través de interacciones con receptores celulares específicos encontrados en la superficie de las células. Unido a estos receptores, el IFN β 1B induce la expresión de un determinado número de productos génicos que se cree, son mediadores de las acciones biológicas del interferón [12].

El IFN β 1B se cubre en el país con los recursos del PBSUPC y está indicado en el tratamiento de EMRR para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de las recaídas clínicas en pacientes ambulatorios, así como para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida. Dentro de las reacciones adversas serias conocidas para este medicamento se encuentran anafilaxis, síndrome de fuga capilar fatal, depresión, hepatitis y necrosis [12,29].

La oferta de IFN β 1B en el país, conforme a lo reportado en la base de datos de registros sanitarios del INVIMA a diciembre de 2021 se relaciona en la Tabla 2.

Tabla 2 Registros sanitarios IFN β 1B

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Betaferon	Bayer A.G.	200 μ g	Subcutánea

Glatirámero: El glatirámero, también conocido como copolímero-1 y como acetato de glatirámero, consiste en las sales de acetato de polipéptidos sintéticos que contienen cuatro aminoácidos naturales. Pertenece al grupo farmacológico de los inmunoestimulantes con código ATC L03AX13 y es un medicamento que interfiere en la activación de células T y compite con el sitio de unión del CMH-II para prevenir lesiones tisulares en el SNC.

En Colombia se cubre a través del PBSUPC y está indicado en la reducción de la frecuencia de recaída en pacientes ambulatorios con EMRR, caracterizado por lo menos por una recaída clínica en los dos años previos, tratamiento de pacientes que presentan síndrome clínico aislado y lesiones en la resonancia magnética altamente sugestivas de esclerosis múltiple, que se considera presentan alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, luego de descartar otras entidades que puedan explicar la sintomatología. Los eventos adversos serios reportados con el uso de este medicamento son disnea, linfadenopatía, eosinofilia, hepatitis, anafilaxis y necrosis en el sitio de inyección [13,29].

En la Tabla 3 se relaciona la oferta disponible a diciembre de 2021 de medicamentos cuyo principio activo es el glatirámero, de acuerdo con lo reportado en la base de datos de registros sanitarios del INVIMA.

Tabla 3 Registros sanitarios Glatirámero

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Glatir	Biospifar S.A	40 mg	Subcutánea
Copaxone	Teva Pharmaceuticals	40 mg	Subcutánea

Natalizumab: es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4-kappa antagonista de la integrina α -4. Interfiere en la migración de leucocitos a través del endotelio en el tejido parenquimal inflamado. Natalizumab pertenece al grupo farmacológico de los inmunosupresores, está clasificado con código ATC L04AA23 y en Colombia se encuentra incluido en el PBSUPC.

Se usa como FAME único en EMRR altamente activa en pacientes con una alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un beta-interferón o aquellos con EMRR rápidamente evolutiva.

Dentro de las reacciones adversas serias de Natalizumab se encuentran la adhesión de la pared abdominal, obstrucción intestinal, anafilaxis, depresión, colelitiasis, hepatotoxicidad, neumonía y melanoma. Adicionalmente, puede aumentar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección poco común del cerebro, que puede derivar en una discapacidad grave e incluso la muerte [14,29].

En la Tabla 4 se relaciona la oferta disponible de Natalizumab en el país a diciembre de 2021 de acuerdo con la base de datos de registros sanitarios del INVIMA.

Tabla 4 Registros sanitarios Natalizumab

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Tysabri	Biogen	300 mg	Intravenosa

Fingolimod: Fingolimod es un modulador de los receptores de esfingosina 1-fosfato que actúa reduciendo la migración de linfocitos al SNC; pertenece al grupo farmacológico de los inmunosupresores y está clasificado con código ATC L04AA27.

En Colombia se cubre con los recursos del PBSUPC y se encuentra indicado como tratamiento alternativo del manejo de la EMRR. Las reacciones adversas serias reportadas para este medicamento son bloqueo aurículoventricular, bradiarritmia, linfocitopenia, edema macular, melanoma maligno, síncope y LMP [15,29].

Conforme a lo reportado en la base de datos de registros sanitarios, en la tabla 5 se presente la oferta disponible de Fingolimod a diciembre de 2021.

Tabla 5 Registros sanitarios Fingolimod

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Gilenya	Novartis	0,5 mg	Oral
Lebrina	Asofarma S.A.I	0,5 mg	Oral
Relsis	Laboratorios Legrand S.A	0,5 mg	Oral
Singomod	MSN Laboratories	0,5 mg	Oral

- 1 Revisión sistemática de evaluaciones económicas del tratamiento modificador
 - 2 del curso de la enfermedad para esclerosis múltiple.
-

Limostad	Procaps S.A	0,5 mg	Oral
Dropton	Laboratorios Richmond	0,5 mg	Oral
Iclomod	Scandinavia Pharma	0,5 mg	Oral
Fincler	Biospifar S.A	0,5 mg	Oral
Genbimod	Genbie S.A.S	0,5 mg	Oral

Cladribina: Cladribina es un profármaco que requiere fosforilación intracelular para activar el metabolito activo trifosfato de clorodeoxiadenosina. Se encuentra clasificado como agente antineoplásico e inmunomodulador y pertenece al grupo de los antimetabolitos, análogos de purina. Su código ATC es L01BB04 y su financiación se hace con cargo a los presupuestos máximos.

Está indicado para el tratamiento de las formas altamente activas de EMRR. Las reacciones adversas más reportadas durante el tratamiento con Cladribina son linfopenia y herpes zóster. [16,29].

La oferta de Cladribina en el Colombia, conforme a lo reportado en la base de datos de registros sanitarios del INVIMA a diciembre de 2021 se relaciona en la Tabla 6.

Tabla 6 Registros sanitarios Cladribina

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Mavenclad	Merck S.A	10 mg	Oral

Cladribina cuenta con otro registro vigente para una perfusión intravenosa de 2 mg, Litak de Lipomed. Indicado en el tratamiento de un tipo particular de leucemia.

Alemtuzumab: Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que causa la citólisis celular dependiente de anticuerpos, lisis mediada por el complemento y depleción de la circulación de los linfocitos T y B por unión al grupo de diferenciación 52 (CD52), en la superficie de los linfocitos B y T, monocitos, macrófagos y células natural killer. Se encuentra clasificado como un inmunomodulador selectivo y su código ATC es L04AA34. La financiación de este medicamento se da a través de los presupuestos máximos.

Alemtuzumab está indicado en el tratamiento alternativo de pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa. Indicado como único tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un ciclo completo y adecuado de tratamiento con al menos un FAME o pacientes que rápidamente evolucionen a EMRR grave.

De acuerdo con la consulta a su registro sanitario, se encuentra indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico. [17,29].

En la tabla 7 se relaciona la oferta disponible en Colombia de medicamentos que contienen Alemtuzumab a diciembre de 2021, de acuerdo con la información registrada en el INVIMA.

Tabla 7 Registros sanitarios Alemtuzumab

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Lemtrada	Genzyme	12 mg	Inyectable

Ocrelizumab: Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20 producido en células de ovario de hámster chino por tecnología recombinante del ADN. Este fármaco se une a CD-20, un antígeno de la superficie celular presente en los linfocitos pre-B y B maduros, lo que da como resultado la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento. Ocrelizumab está clasificado dentro del grupo de los inmunosupresores selectivos, su código ATC es L04AA36 y su financiación se da por medio de los presupuestos máximos.

En Colombia se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con EMRR para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad. También está indicado en el tratamiento de pacientes con EMPP para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia se relacionan con la perfusión e infecciones, principalmente de las vías respiratorias superiores [18,29].

Como se reporta en la Tabla 8, a diciembre de 2021 solo existía un registro sanitario asociado a Ocrelizumab.

Tabla 8 Registros sanitarios Ocrelizumab

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Ocrevus	Roche	30 mg	Intravenoso

Dimetilfumarato: Dimetilfumarato es, *in vitro*, un agonista del receptor del ácido nicotínico e *in vivo*, un activador de la ruta del factor nuclear eritroide similar al factor 2, envuelta en la respuesta celular al estrés oxidativo. Se encuentra clasificado dentro del grupo de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y su código ATC es L04AX07. En relación con su financiación, ésta se hace a través de los presupuestos máximos.

Esta indicado en el país como coadyuvante para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. Los eventos adversos más frecuentes reportados durante el tratamiento con Dimetilfumarato son rubefacción y efectos gastrointestinales [19,29].

De acuerdo con la base de registros sanitarios del INVIMA, la oferta disponible en Colombia a diciembre de 2021 hace referencia a 3 diferentes laboratorios titulares de las autorizaciones comerciales, como se relaciona en la tabla 9..

Tabla 9 Registros sanitarios Dimetilfumarato

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Tecfidera	Biogen	120 mg	Oral
Tecfidera	Biogen	240 mg	Oral
Yardix	Laboratorios Synthesis S.A.S	120 mg	Oral
Yardix	Laboratorios Synthesis S.A.S	240 mg	Oral
Dimetil Fumarato	Next Pharma Sourcing S.S	120 mg	Oral
Dimetil Fumarato	Next Pharma Sourcing S.S	240 mg	Oral

Teriflunomida: Teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida, es un inhibidor oral de la dihidro-orotato deshidrogenasa, enzima mitocondrial crucial en la

síntesis de pirimidina. Si bien el mecanismo de acción de este medicamento no se conoce a ciencia cierta, se cree que está relacionado con la reducción de linfocitos activados en el SNC. Teriflunomida está clasificado dentro del grupo de inmunomoduladores selectivos, y su ATC es L04AA31. En Colombia, la Teriflunomida se financia a través de los presupuestos máximos.

Está indicado en Colombia para el tratamiento de pacientes con EMRR. Dentro de las reacciones adversas más frecuentes tras el uso de la Teriflunomida se encuentran cefalea, diarrea, aumento de enzimas hepáticas, náuseas y alopecia [20,29].

De acuerdo con la base de registros sanitarios del INVIMA, en la tabla 10, se relaciona la oferta disponible en Colombia a diciembre de 2021 de medicamentos con Teriflunomida.

Tabla 10 Registros sanitarios Teriflunomida

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Aubagio	Genzyme	14 mg	Oral

Peginterferon Beta 1A (PEG IFN β 1A): El Peginterferon pertenece al grupo de clasificación de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, su ATC es L03AB13 y está incluido en el PBSUPC.

Este medicamento está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de EMRR. Los eventos adversos más frecuentes reportados para este medicamento son molestias en el sitio de inyección y síntomas de resfriado [21,29].

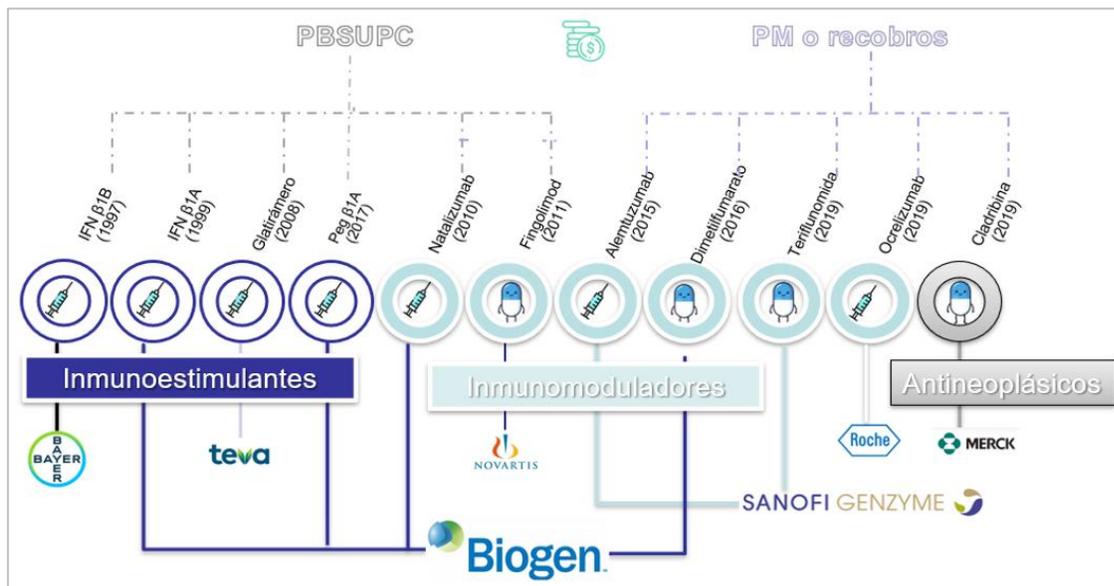
De acuerdo con la base de registros sanitarios del INVIMA, es posible determinar que, a diciembre de 2021, solamente el laboratorio Biogen contaba con autorización de comercialización de PEG IFN β 1A.

Tabla 11 Registros sanitarios PEG IFN β 1A

Producto	Titular	Cantidad	Vía de administración
Plegridy	Biogen	63 μ g	Subcutánea
Plegridy	Biogen	94 μ g	Subcutánea
Plegridy	Biogen	125 μ g	Subcutánea

A continuación, se presenta un esquema que resume la información presentada en esta sección.

Figura 1 Contexto FAME en Colombia



Elaboración propia

1.3 Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas

1.3.1 Evaluación económica de tecnologías en salud

La evaluación económica de tecnologías en salud se ha constituido en una herramienta muy útil para soportar la toma de decisiones de los sistemas de salud, es una directriz adoptada por un gran número de agencias sanitarias y aseguradores públicos en el mundo para propender por la asignación eficiente de los recursos [30,31]. Es una herramienta que permite definir con cuál de las alternativas disponibles es probable obtener mejores resultados y a su vez permite también disminuir el umbral de incertidumbre propio de la

toma de decisiones, especialmente, aquellas que deben hacerse en “un entorno hostil”, como lo describiera Alan Williams hablando del sector sanitario [32].

La velocidad de crecimiento de las innovaciones tecnológicas, el llamado imperativo tecnológico de la asistencia en salud, la dificultad de clínicos y decisores para disponer de información confiable y el contexto actual de los sistemas de contención de gastos, dan cuenta de la importancia que implica llevar a cabo un proceso sistemático de evaluación de tecnologías en salud [33].

1.3.2 Análisis de costo efectividad

El análisis de costo-efectividad es una forma de evaluación económica en la que se examinan tanto los costos como las consecuencias medidas en resultados en salud, de los programas o tratamientos sanitarios [34]. Este tipo de evaluación se utiliza cuando existe un resultado de interés común a las alternativas que se consideran, pero la efectividad de estas o sus costos difieren [35]. De esta manera, es posible distinguir dos tipos de análisis de costo efectividad: 1) aquel que expresa salud como resultados clínicos específicos a la condición en evaluación (por ejemplo, recaídas evitadas en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple) y que no es comparable con los desenlaces que producen intervenciones en otras áreas (por ejemplo, enfermedades inmunológicas); 2) aquel que utiliza una métrica comparable entre las actividades que realiza el sistema de salud (por ejemplo, Años de vida ajustados por calidad AVAC¹). Es precisamente este último el más utilizado en evaluación económica en el mundo, debido a que integra las dimensiones de cantidad de salud y calidad de vida relacionada con la salud [36].

¹ El AVAC es una medida del estado de salud de una persona o un grupo de personas en la que los beneficios, en términos de duración de la vida, se ajustan para reflejar la calidad de vida y corresponde a 1 año de vida en perfecto estado de salud.

Los AVAC se calculan estimando los años de vida que le quedan a un paciente después de un tratamiento o intervención en particular y ponderando cada año con una puntuación de calidad de vida (en una escala de 0 a 1). A menudo se mide en términos de la capacidad de la persona para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y la ausencia de dolor y trastornos mentales. Frecuentemente para referirse a esta medida se emplea su sigla en inglés QALY (Quality-adjusted life year).

1.3.3 Revisión Sistemática de Evaluaciones Económicas

Una revisión sistemática es un tipo particular de estudio que se realiza con el objetivo de identificar, valorar, reunir y resumir toda la evidencia que se corresponda con unos criterios de elegibilidad previamente definidos para responder a una pregunta de investigación concreta. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más confiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones [37].

Ahora bien, aunque originalmente las revisiones sistemáticas responden a preguntas acerca de la efectividad y seguridad de las tecnologías, en los últimos años, y como consecuencia del alto número de evaluaciones económicas que se vienen desarrollando por parte de diferentes actores dentro de los sistemas de salud, ha surgido la tendencia y la necesidad de desarrollar revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas.

Este tipo de revisiones, son potencialmente usadas por los tomadores de decisión para definir la asignación de recursos en intervenciones en salud, especialmente en países con capacidad limitada para el desarrollo de evaluaciones de tecnologías sanitarias. Asimismo, se valora su utilidad cuando se utilizan como insumo para el desarrollo de un nuevo modelo económico, en la identificación de estudios relevantes para una decisión en particular o incluso para definir la transferibilidad del estudio y adopción o adaptación de sus conclusiones [38].

No sobra mencionar que las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas se encuentran aún en etapas tempranas de desarrollo, por lo que todavía no hay consensos completamente aceptados acerca de cómo deben llevarse a cabo. En términos generales, el abordaje es básicamente el mismo que se tiene para las revisiones sobre los efectos en salud: definir la pregunta de investigación, establecer los criterios de inclusión, desarrollar una búsqueda sistemática de la literatura – en este caso de evaluaciones económicas - seleccionar los estudios, evaluar la calidad de estos y sintetizar los datos.

2. Metodología

2.1 Pregunta de investigación

El problema fue delimitado en la forma descrita en el Tabla 12, que corresponde a la pregunta de investigación mediante la metodología D-PICOT dominio, población, intervención, comparación, desenlace (outcome) y tipo de estudio.

Tabla 12 Pregunta PICO

D	Intervenciones terapéuticas
P	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de EMRR.
I	FAME con indicación en Colombia para el tratamiento de EMRR: IFN β 1A IFN β 1B PEG IFN β 1A Glatirámero Natalizumab Fingolimod Teriflunomida Dimetilfumarato Alemtuzumb Ocrelizumab Cladribina
C	Tratamiento con FAME Tratamiento sintomático Cuidado estándar
O	QALY, Años de vida ganados, recaídas evitadas
T	Evaluaciones económicas completas

2.2 Objetivo general

Llevar a cabo una revisión sistemática de evaluaciones económicas del tratamiento modificador del curso de la enfermedad aprobado en Colombia para esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente entre los años 2011 a 2021.

2.3 Objetivos específicos

Describir los aspectos relevantes de los modelos económicos y evaluar la calidad metodológica de los análisis de costo-efectividad² de la terapia inmunomoduladora en EMRR.

Evaluar la transferibilidad y aplicabilidad de evaluaciones económicas del tratamiento para la esclerosis múltiple en el contexto colombiano.

2.4 Tipo de estudio

Revisión sistemática de evaluaciones económicas de tipo análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad de las tecnologías aprobadas en Colombia en el tratamiento de EMRR.

² Se incluyen los análisis de costo-utilidad pues, como se señaló en el marco teórico, estos son un tipo de análisis de costo efectividad que estima el costo por año de vida ajustado por calidad.

2.5 Criterios de elegibilidad

2.5.1 Población

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados con EMRR Solo se tuvieron en cuenta estudios que analizaron población adulta.

2.5.2 Criterios de inclusión

Evaluaciones económicas completas: Análisis de costo-efectividad (tanto costo-consecuencia como análisis de costo-utilidad) comparando los FAME aprobados en Colombia entre sí y/o contra cuidado estándar. Se tuvieron en cuenta los estudios publicados entre 2011 y 2021³ y en idioma inglés y español.

2.5.3 Criterios de exclusión

Evaluaciones económicas incompletas: costos de la enfermedad, resúmenes de conferencias, evaluaciones completas que evaluaron medicamentos no indicados en Colombia, estudios que analizaban otro tipo de alternativas terapéuticas, incluidas las no farmacológicas, estudios de minimización de costos.

³ Se consideró un periodo de diez años para la búsqueda teniendo en cuenta el interés de analizar la dinámica de publicación de evaluaciones económicas, tanto en el momento de pocas alternativas en el mercado como en un escenario de una gran oferta terapéutica para EMRR.

2.6 Búsqueda de información

Las bases de datos consultadas fueron: Medline/Pubmed, Embase, NHS EED (York), HTA Database INAHTA, The Cochrane Library, EUNetHTA, HTAi, BRISA RedETSA, BIREME Lilacs, Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry.

2.7 Selección de los estudios

Dos revisores (ES y CH) revisaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes extraídos de la estrategia de búsqueda para determinar qué estudios cumplían de manera preliminar los criterios de selección establecidos. Los dos revisores investigaron independientemente los artículos de texto completo de todos los artículos potencialmente relevantes y resolvieron cualquier desacuerdo a través de la discusión. Se presentó un diagrama de flujo PRISMA para mostrar el proceso de selección de los estudios.

2.8 Extracción de los datos relevantes

Con base en la literatura, se construyó una matriz, para la extracción de los datos relevantes de los estudios seleccionados. En la matriz, que se describe a detalle en la Tabla 13 se incorporan tres categorías metodológicas: 1) Detalles del estudio; 2) Metodología y 3) Resultados

Tabla 13 Matriz de extracción de datos

CATEGORÍA	ÍTEM
Detalles del estudio	Título
	Autor
	Año de publicación
	País
	Población

	Año base
	Financiador
Metodología	Intervención/Comparador
	Diseño del estudio
	Desenlace en salud
	Fuente de datos en salud
	Métodos para validar los desenlaces en salud
	Tipo de modelo
	Perspectiva
	Horizonte temporal
	Umbral
	Costos
	Fuente de costos
	Tasa de descuento
	Moneda
	Supuestos
Software utilizado	
Resultados	Resultado del caso base
	Análisis incremental
	Análisis de la incertidumbre
	Conclusión del autor

2.9 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada con el instrumento QHES “The Quality of Health Economic Studies List” [39], una lista de chequeo que consiste en 16 preguntas de si o no, a cada una de estas preguntas se le dio un determinado puntaje, lo que la hace un instrumento cuantitativo que va de 0 a 100.

Tabla 14 Cuestionario QHES – Evaluación Calidad de evaluaciones económicas

No.	PREGUNTA	Puntos	SI	NO
1	¿El objetivo del estudio fue presentado en una forma clara, concreta y medible?	7		
2	¿Se estableció la perspectiva del pagador (de la sociedad, tercer pagador, etc) y las razones para esta selección?	4		
3	¿Las variables empleadas en el estudio provienen de la mejor fuente de información? (ECA, Metaanálisis, Consenso de expertos)	8		
4	Si las estimaciones vienen de un subgrupo de análisis, ¿fueron pre-especificados los grupos al inicio del estudio?	1		

5	¿La incertidumbre se maneja mediante un análisis estadístico para hacer frente a sucesos aleatorios, o se realizó un análisis de sensibilidad para cubrir una amplia gama de supuestos?	9		
6	¿Se realizó un análisis incremental entre las diferentes alternativas de resultados y costos?	6		
7	¿Se declaró la metodología que fue utilizada para establecer los desenlaces (incluyendo el valor de los estados de salud y otros beneficios)?	5		
8	¿El horizonte analítico incluyó todos los desenlaces relevantes e importantes? ¿Fueron los beneficios y costos que van más allá de un año descontados (3% a 5%) y se justificó la tasa de descuento empleada?	7		
9	¿La estimación de los costos correspondientes fue apropiada y claramente descrita la metodología para la estimación de cantidades y costos unitarios?	8		
10	¿Se estableció con claridad la principal medida de desenlaces empleada en la evaluación económica? ¿Fueron justificadas las escalas o medidas usadas?	6		
11	¿Las escalas de medición de los desenlaces fueron validadas y consideradas de confianza?	7		
12	¿Se presentan de manera clara y transparente el modelo económico (incluyendo la estructura), los métodos de estudio y análisis, y los componentes del numerador y el denominador?	8		
13	¿La elección del modelo económico, principales supuestos y limitaciones del estudio fue la más indicada y justificada?	7		
14	¿El autor analiza explícitamente la dirección y magnitud de los posibles sesgos?	6		
15	¿Las conclusiones y recomendaciones del estudio fueron justificadas y basados en los resultados del estudio?	8		
16	¿Hubo una declaración que revele la fuente de financiación para el estudio?	3		

2.10 Evaluación de la transferibilidad de los estudios

Solo los estudios cuya calidad metodológica fue aceptable (por encima de 75 puntos del listado QHES) hicieron parte de la valoración de la transferibilidad de los estudios, la cual fue evaluada con el instrumento elaborado por Welte et al [40].

La herramienta propone dos fases de análisis, la primera establece unos criterios de entrada o “Knock out”, como el mismo autor denomina, y que son condición *sine qua non* para seguir en curso de evaluación, mientras la segunda consiste en la aplicación de los factores de transferibilidad que analizan, frente al contexto al cual se quieren transferir los resultados de las evaluaciones económicas, las características metodológicas, las características del sistema de salud y de suministro de la tecnología y características de la población en el escenario de la demanda de la tecnología.

Tabla 15 Instrumento de transferibilidad de los estudios

Fase	Tipo		Pregunta
I	Criterios “Knock out”		La tecnología evaluada es comparable con la que se utiliza en el país que transferirá el estudio
			La alternativa utilizada en el estudio es comparable con la utilizada en el país que transferirá el estudio
			El estudio posee, como mínimo, calidad aceptable
II	Factores de transferibilidad	Características metodológicas	Perspectiva
			Tasa de descuento
			Estimación de costos médicos
		Características del sistema de salud / suministro de la tecnología	Precios absolutos y relativos relacionados
			Variabilidad de la práctica clínica
			Disponibilidad de la tecnología
	Características de la población /demanda de tecnología	Incidencia/prevalencia de la enfermedad	
		Case mix	
		Expectativa de vida	
		Preferencias del estado de salud	
		Aceptación, cumplimiento, incentivo a pacientes	
		Pérdida de empleo y de productividad	
Propagación de la enfermedad			

3. Resultados y Discusión

3.1 Búsqueda de la literatura

La búsqueda se llevó a cabo utilizando una combinación de descriptores especializados en literatura biomédica como el uso de los términos MeSH en Pubmed y Emtree en Embase, incluyendo términos especializados en relación con la condición de interés, las alternativas terapéuticas y el tipo de estudio, de acuerdo con los requerimientos y capacidad de recuperación de contenido de cada una de las bases relacionadas en la metodología.

La búsqueda se llevó a cabo en diez (10) bases de datos especializadas, limitándola a los estudios en idioma inglés o español publicados entre el 01 de enero de 2011 y 31 de diciembre de 2021. Como resultado se identificaron 1045 registros relacionados con estudios de evaluación económica del tratamiento de EMRR. El 73% de los registros fueron identificados en Embase y Medline, resultado esperado dada la gran cantidad de estudios indexados en estas bases de datos y que indica que, al llevar a cabo una revisión sistemática de evaluaciones económicas, estas dos bases deben necesariamente considerarse dentro de la búsqueda.

Adicionalmente, se incluyeron en la búsqueda las bases de Cochrane Library y Bireme, ésta última muy relevante para identificar estudios realizados en la región de Latinoamérica y el Caribe. Se consultaron además bases de datos especializadas en evaluaciones económicas como la base de datos de evaluaciones económicas del servicio nacional de Salud (NHS EED) de la Universidad de York, el registro de análisis de costo efectividad del Tufts Medical Center (CEA registry) de Boston y las bases de agencias internacionales de evaluaciones de tecnologías en salud como EUnetHTA, INAHTA, HTAi y BRISA.

Finalmente, se llevó a cabo la búsqueda en el Repositorio Institucional de la Universidad Nacional de Colombia con el fin de identificar trabajos académicos relacionados con la pregunta de investigación definida.

La estrategia de búsqueda que fue construida para cada una de las bases de datos que se utilizó está disponible en el Anexo 1.

3.2 Selección de los estudios

Dos revisores (ES y CH) analizaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes extraídos de la estrategia de búsqueda para determinar qué estudios cumplían de manera preliminar los criterios de selección propuestos. Los dos revisores investigaron independientemente los artículos de texto completo de todos los artículos potencialmente relevantes y resolvieron cualquier desacuerdo a través de la discusión. Se presentó un diagrama de flujo PRISMA para mostrar el proceso de selección de los estudios.

Para llevar a cabo la selección de los estudios a ser incluidos en la revisión, se generó una matriz en Microsoft Excel 2016 en donde se organizó el total de los registros identificados teniendo en cuenta el título, los autores, el año de publicación y la base de datos de la cual fue recuperado el registro.

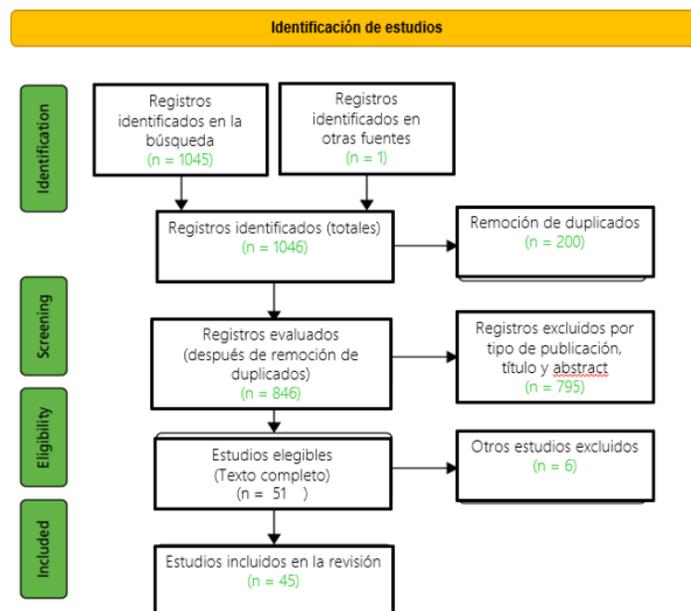
El primer filtro consistió en la eliminación de los estudios duplicados, actividad que permitió descartar 200 registros de los 1046 identificados en la búsqueda. Posteriormente, por año de publicación fueron descartados 39 registros más, correspondientes a estudios publicados antes de enero del 2011, dado que se estableció un periodo de análisis de 10 años.

Con esta depuración inicial, se llevó a cabo la lectura de los títulos que permitió descartar otros 560 registros debido a que éstos no cumplían con los criterios de inclusión definidos. De estos, la mayor cantidad de registros correspondían a tipos de estudios diferentes a evaluaciones económicas completas como por ejemplo análisis de impacto presupuestal, estudios de costos o de historia natural de la enfermedad, revisiones narrativas, cartas al editor y un número no depreciable de resúmenes de posters o ponencias en congresos y

conferencias. Otros títulos fueron descartados debido a que correspondían a intervenciones diferentes a las de interés, entre otros a trasplante de células madre hematopoyéticas, terapia farmacológica no aprobada en Colombia para el tratamiento de la EMRR como daclizumab, mitoxantrona, siponimod, azatioprina, rituximab o derivados del cannabis y también, en menor proporción, registros que señalaban población no priorizada como población pediátrica, tipos de esclerosis múltiple o de otras enfermedades desmielinizantes.

La siguiente fase consistió en la lectura de los resúmenes de los 247 estudios que aún continuaban aquellos cuyo idioma era diferente a español e inglés, los que no correspondían a la población o tipo de estudio especificado en los criterios de inclusión o que correspondían a tecnologías no indicadas en el país para el tratamiento de EMRR, así como aquellos relacionados con resúmenes presentados en congresos o a los cuales no se podía acceder al texto completo, se obtuvieron 45 registros a evaluar.

Figura 2 Diagrama PRISMA



3.3 Extracción de datos

Con el fin de analizar los estudios seleccionados para la revisión sistemática, se construyó una matriz estandarizada en Microsoft Excel 2016, siguiendo las recomendaciones de diferentes autores como Mathes, Luhnén y Wijnén referentes en el desarrollo del campo de las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas [38, 41, 42].

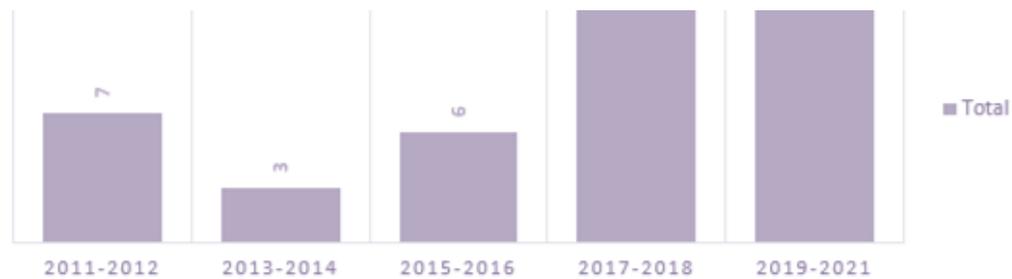
La adecuada extracción de datos garantiza que los estudios serán analizados de manera sistemática y organizada, además permite presentar la información, clasificándola en tres diferentes categorías, como se presentó en la Tabla 13, incluida en la metodología.

Para cada uno de los cuarenta y cinco estudios incluidos de la revisión se extrajeron los veintiséis campos que se relacionan en la Tabla 13. Por lo anterior, la matriz, que puede ser consultada en el Anexo 2, permitió hacer comparaciones entre los estudios y describir los aspectos relevantes de las evaluaciones económicas en general y de los modelos económicos en particular.

Tal y como se señaló en la metodología, se definió un periodo de 10 años en la publicación de los estudios para la búsqueda sistemática, el cual, si bien puede considerarse como un periodo amplio, se determinó de esa manera con el fin de analizar la tendencia tanto de publicación de evaluaciones económicas como de selección de los comparadores y si esta se modificaba de acuerdo con la aparición de nuevas alternativas terapéuticas en el mercado.

La ilustración 2 permite señalar que el grueso de los estudios, correspondiente al 64%, se publicaron a partir de 2017.

Figura 3 Número de estudios publicados por año



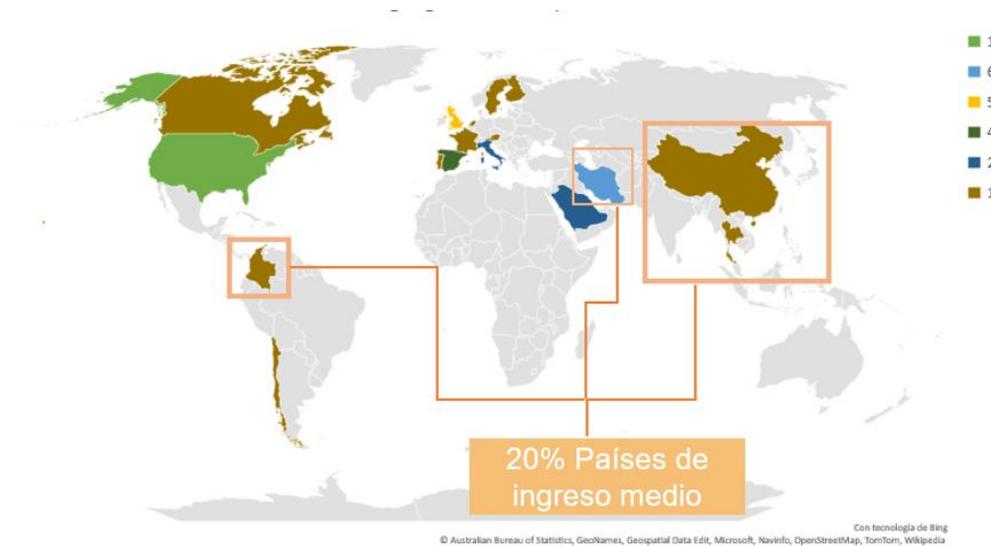
Elaboración propia

Este incremento puede deberse a la autorización comercial que recibieron las nuevas alternativas terapéuticas. Hasta 2016, por lo menos en Colombia, los medicamentos que tenían autorización de comercialización eran los Interferones, Glatirámero, Natalizumab, Fingolimod y Dimetilfumarato. A partir de ese año, nuevos medicamentos para tratar la EM fueron registrados, así como también se ha incrementado la influencia de las evaluaciones económicas para la toma de decisiones, en particular en relación con la financiación de las tecnologías, y también, este tipo de estudios se convierten en tácticas valiosas al interior de las estrategias de posicionamiento de una molécula en el mercado.

Vale la pena considerar como, por ejemplo, en actualizaciones del plan de beneficios en Colombia, como la llevada a cabo en 2011, los estudios de costo-efectividad no eran determinantes para definir la financiación con recursos públicos. Por el contrario, en la actualidad, con las nuevas metodologías de las agencias sanitarias que buscan, por ejemplo, establecer el precio a la entrada o definir el valor terapéutico de una determinada tecnología, los estudio cobran cada vez más relevancia.

Otro aspecto que vale la pena mencionar corresponde a la distribución geográfica de las publicaciones incluidas en la RSEE. Como es posible apreciar en la Ilustración 3, el 80% de los estudios identificados e incluidos en esta revisión fueron desarrollados en países de ingresos altos, de acuerdo con la clasificación del Banco Mundial.

Figura 4 Distribución geográfica del sitio de publicación



Elaboración propia

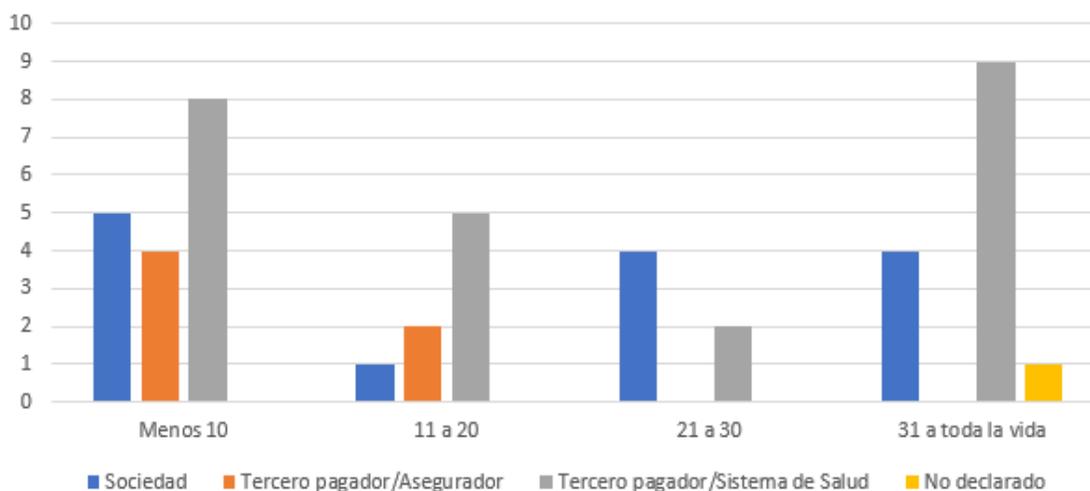
Lo anteriormente descrito implica, por un lado, que los escenarios donde se están desarrollando los análisis, corresponden a países con una mayor capacidad de pago cuando se comparan con Colombia y que pueden direccionar recursos a cubrir servicios y tecnologías con menores restricciones presupuestales debido a sus umbrales de costo-efectividad más altos.

La EM es una enfermedad crónica y altamente discapacitante, muy propicia para que se aborde desde la perspectiva de la sociedad, esto implica que se tengan en cuenta todos los costos y resultados, independientemente de a quien afecten y donde se produzcan. Esto se traduce en una información que refleja datos de eficiencia global de una utilidad importante en la toma de decisiones. Sin embargo, existe una limitación grande para hacer el abordaje desde la perspectiva de la sociedad y es que, frecuentemente, no se cuenta con toda la información disponible, por ejemplo, la relacionada con costos indirectos asociados al ausentismo laboral y la pérdida de productividad; así como los intangibles, asociados al sufrimiento y ansiedad que experimenta el paciente como consecuencia de su enfermedad.

En cuanto a la perspectiva de los estudios analizados, el 67% de ellos fue realizado desde el punto de vista del tercer pagador, principalmente desde la del sistema de salud, por lo tanto, la mayoría de los estudios incluyeron costos directos. Vale la pena resaltar que

también, desde la misma perspectiva, pero desde el punto de vista del asegurador, se analizaron siete estudios.

Figura 5 Perspectiva y Horizonte Temporal de los estudios



Elaboración propia

Adicionalmente se estableció la relación entre la perspectiva del estudio y el horizonte temporal, tal y como se presenta en la figura 4. Al realizar intervalos de horizontes temporales de diez años es posible apreciar que el 38% de los estudios se hacen teniendo en cuenta un horizonte temporal breve, entre 0 y 10 años. Siendo la EMRR una enfermedad progresiva y discapacitante se espera que el plazo de observación sea más alto, incluso de toda la vida, con el fin de apreciar tanto el curso natural de la enfermedad como el impacto de los FAME en disminución de la progresión de la discapacidad.

En relación con los medicamentos incluidos en los estudios, es posible señalar que en general estos se comparan entre sí, no se establecen de manera generalizada líneas de tratamiento salvo casos muy particulares. También es tendencia que se comparen los FAME entre ellos ya que pocos estudios incluyen como comparador al tratamiento sintomático.

Como era previsible al ser una enfermedad discapacitante, el desenlace en salud medido más frecuente fue el de años de vida ajustados por calidad en el 67% de los estudios incluidos en la revisión. La mayor parte de los mismos señalaban que el método para evaluar los desenlaces en salud consistía en estudios que reportaban las utilidades mediante el uso de la herramienta EQ5D.

Cuando se analiza la fuente de datos de efectividad se tiene que es variable, entre seguimiento a Cohortes bien caracterizadas (la de British Columbia y London Ontario fueron las más frecuentes) que se usan para establecer los datos de progresión de la enfermedad. Es necesario señalar que en el momento en que se construyeron esas cohortes la mayoría de medicamentos no estaban disponibles en el mercado, por lo que los pacientes caracterizados en éstas no recibían FAME, hecho que puede llevar a inconsistencias en cuanto a los datos de progresión a estadios más avanzados de la enfermedad. Otra de las fuentes más comunes corresponde a ensayos clínicos, principalmente los estudios pivotaes mediante los cuales se solicitó la autorización de comercialización.

Al respecto es importante traer a colación que, como sucede con gran parte de las nuevas moléculas en el mercado, en esclerosis múltiple, hay una ausencia de estudios cabeza a cabeza a pesar del alto volumen de alternativas terapéuticas disponibles. Los estudios para ingreso al mercado en la mayoría de ocasiones para esta patología se hacen contra placebo, por lo tanto, es un aspecto necesario a tener en cuenta cuando se hace el análisis de los resultados.

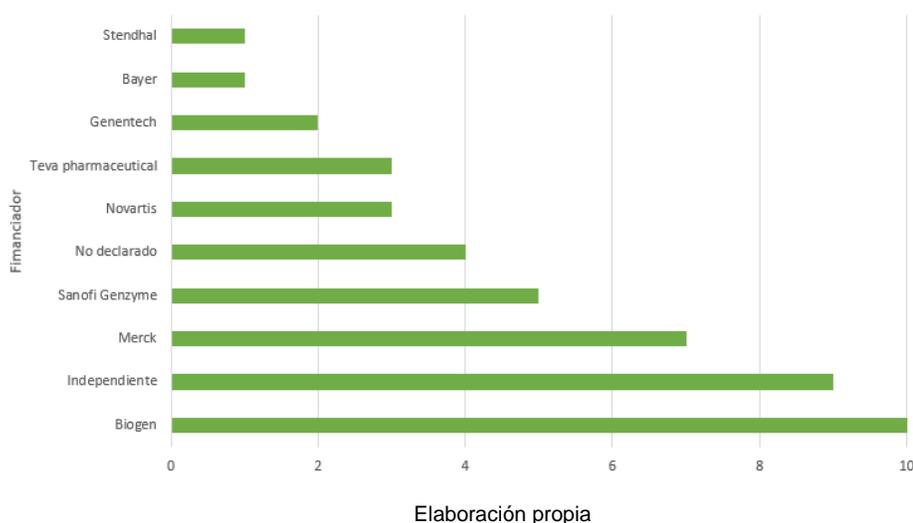
La mayoría de los modelos utilizados corresponden a modelos de Markov, dada la condición discapacitante, progresiva y de largo plazo es consecuente que la mayoría de estudios utilicen estos modelos. También, es consecuente con las características de la enfermedad que la mayoría de estudios tengan un horizonte temporal amplio, el 60% de los estudios van de 20 años a toda la vida.

En cuanto a la extracción de datos relacionados con los resultados de los estudios incluidos en la revisión, es necesario señalar que en la mayoría de los casos se declara el umbral de disposición a pagar sin embargo son pocos los estudios que hacen referencia a este en cuanto a la conclusión de si la intervención es costo-efectiva. La conclusión en muchos de

ellos es que la intervención es menos costosa y más efectiva, de hecho, omiten presentar la razón incremental, presentando únicamente los deltas de costos y consecuencias.

Finalmente, de esta selección de dominios referentes a los detalles del estudio es posible señalar que el 71% fueron financiados por la industria farmacéutica o no declararon su fuente de financiación.

Figura 6 Financiación de los estudios incluidos en la revisión



Como se aprecia en la Figura 6, 9 de los 45 estudios indicaron no tener financiación externa, mientras que los otros estudios contaron con financiación, en la mayor parte de los casos coincidía con aquellos titulares de registro sanitario de las moléculas de interés, lo que puede constituirse en un potencial sesgo de patrocinio que podría favorecer el perfil de eficiencia de los productos asociados a ese laboratorio.

Con el fin de dar un ejemplo, se trae a colación el caso de la Cladribina, cuyo laboratorio productor es Merck. En 6 de los 7 estudios financiados por dicho laboratorio, Cladribina es una alternativa dominante, costo ahorradora o costo-efectiva [69, 74, 82, 83, 85, 87]. Solamente el estudio realizado en Chile señaló que, a pesar de que una evaluación de tecnología local recomienda el uso de Cladribina, para los investigadores del estudio incluido en esta revisión, esa tecnología no es costo-efectiva de acuerdo con la disponibilidad a pagar en el contexto chileno y sugiere que se ajuste el precio [86].

3.4 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios de evaluación económica existen alrededor de 13 herramientas de tipo lista de chequeo que permiten hacer un abordaje sobre el riesgo de sesgo en este tipo de estudios. Si bien no existe un consenso sobre cuál es la mejor herramienta para evaluar la calidad de este tipo de estudios, dentro de las más recomendadas se encuentran la lista del British Medical Journal y la lista de chequeo de criterios sobre economía de la salud (CHEC por sus siglas en inglés), sin embargo, cuando el propósito de la validación de los estudios se hace para informar un modelo, estas dos herramientas no parecen suficientes. A ese respecto, Cochrane y NICE recomiendan el uso de la lista de chequeo de Phillips, una herramienta más completa, pero por lo mismo menos práctica en su aplicación por lo que, si la revisión involucra más de 10 estudios es mejor optar por otra herramienta.

Es necesario mencionar que, aunque muchos investigadores optan por usar la lista de CHEERS, desarrollada por ISPOR⁴ para evaluar la calidad de los estudios farmacoeconómicos, esto se constituye en una práctica inadecuada dado que CHEERS es una herramienta pensada en la construcción de los reportes más que en la evaluación de la calidad de estos.

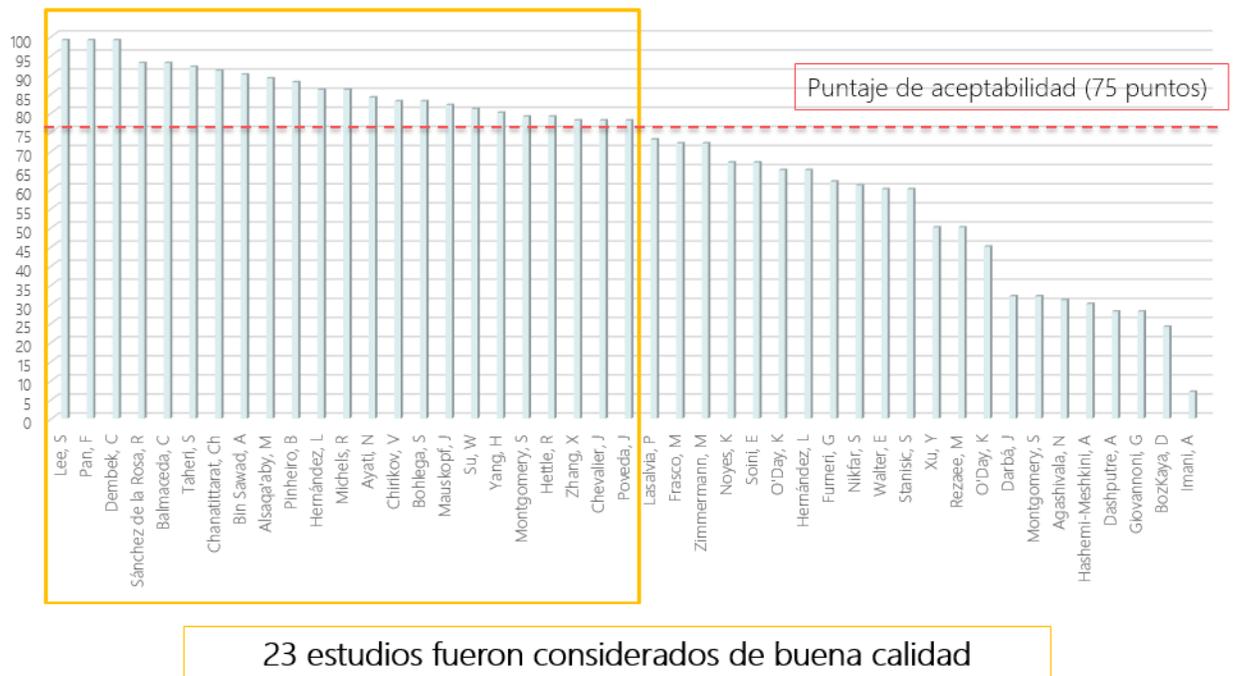
La lista de chequeo seleccionada entonces para evaluar la calidad metodológica de los registros incluidos en esta síntesis fue la lista de Quality of Health Economic Studies (QHES), una herramienta compuesta por 16 preguntas que, a diferencia de las otras herramientas disponibles, permite categorizar de manera cuantitativa en una escala de 1 a 100 puntos, la calidad de los estudios evaluados. Cada pregunta tiene asignado un puntaje único por lo que, al llevar a cabo su utilización en la valoración de los estudios se

⁴ ISPOR son las siglas en inglés, de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados.

asigna el puntaje o no dependiendo de si el estudio responde a la pregunta evaluada. En la Tabla 14, incluida en la metodología, es posible observar el instrumento y las preguntas que contiene.

Se llevó a cabo la evaluación de la calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión asignando el puntaje descrito en la herramienta QHES, los resultados de cada estudio a cada pregunta pueden ser vistos con detalle en el Anexo C. En la Figura 7 se presenta, de manera resumida, los estudios ordenados de mayor a menor puntaje tras el uso de la herramienta QHES.

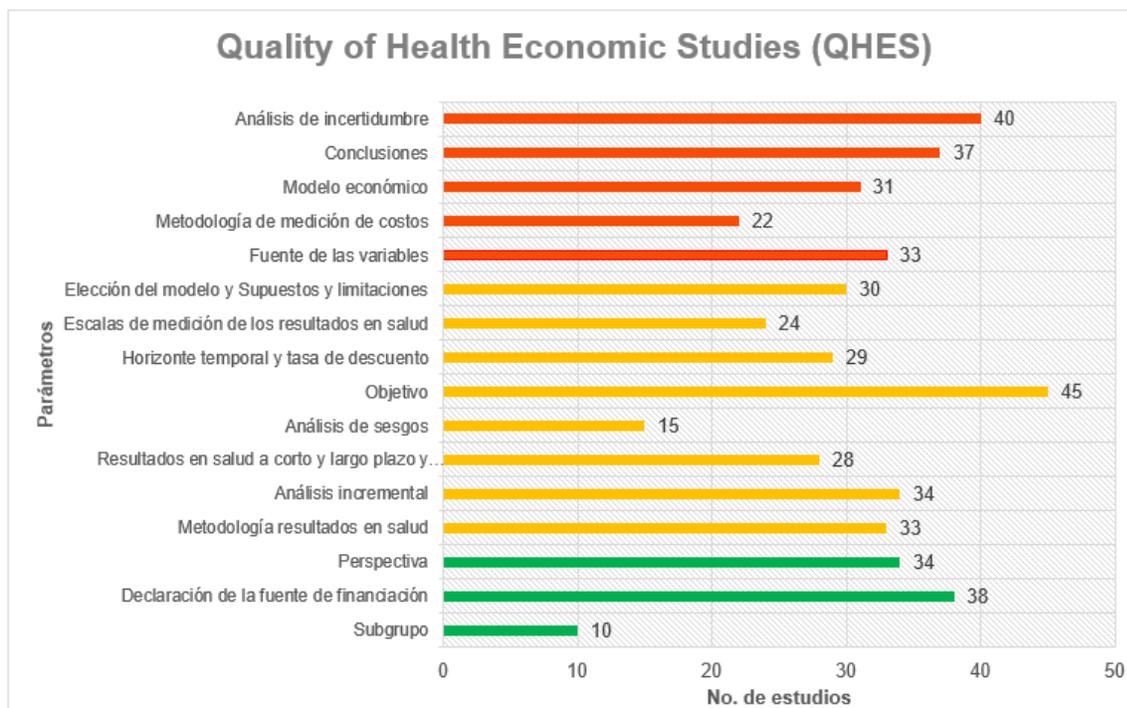
Figura 7 Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta QHES



Para efectos de analizar la calidad de los estudios, se considera que una evaluación económica es de alta calidad cuando su puntaje medido por la herramienta QHES es mayor a 75, así las cosas, 23 de los 45 estudios evaluados en esta revisión se consideran de alta calidad y son susceptibles de avanzar a la siguiente fase que consiste en la evaluación de la transferibilidad de los resultados al contexto colombiano.

En la Figura 8 se presenta un esquema que muestra cada una de las preguntas y el número de estudios que obtuvieron resultado positivo en la evaluación de la calidad con respecto a ese dominio.

Figura 8 Esquema detallado de la evaluación de la calidad de los estudios por dominio



Los colores de los dominios van de verde, que hace referencia a las preguntas con los menores puntajes y de relevancia más baja, a rojo que corresponde a las preguntas más importantes y que tienen un impacto en la evaluación de la calidad de los estudios.

El 100% de los estudios presentó el objetivo de manera clara, y en general señalaron de manera adecuada y precisa la razón para utilizar una determinada perspectiva, apenas el 24% omitió señalarlo. De acuerdo con lo reportado por los autores se puede señalar que el 74% de las variables provenían de fuentes confiables en cuanto a desenlaces en salud, mientras que en tanto a costos la medición de los costos y la metodología utilizada no fue lo suficientemente clara en el 49% de los casos evaluados. No obstante lo anterior, el modelo en la mayoría de los estudios estaba presentado de forma clara. Otro punto que vale la pena resaltar es que el 89% de los estudios presentaron el análisis de sensibilidad,

tanto determinístico como probabilístico. Finalmente, como se había señalado en la fase de extracción de los estudios un alto porcentaje declaró el financiador del análisis.

3.5 Evaluación de la transferibilidad de los estudios

La incorporación de evidencia económica para la toma de decisiones en salud, cobra cada vez más relevancia al momento de definir que debe financiar un sistema de salud en un escenario donde las necesidades son infinitas y los recursos son escasos.

Si bien cada vez más los pagadores tienen en consideración este aspecto, dado que la evidencia económica es de relativamente reciente incorporación en el escenario aún los sistemas de salud se están preparando para hacerle frente. Algunos países llevan una ventaja considerable pues es en sus contextos donde la costo-efectividad ya hace parte de la política de definición de los planes de beneficio, es el caso por ejemplo del Reino Unido, lugar en donde antes de que un nuevo medicamento ingrese al mercado se establece su forma de financiación.

Los contextos donde el escenario anteriormente descrito es una realidad se caracterizan, entre otros aspectos, por hacer evaluaciones económicas teniendo en cuenta la perspectiva de sus sistemas. Por otro lado, los países en los cuales el desarrollo de este tipo de herramientas no es tan avanzado se ven en la necesidad muchas veces de tomar decisiones con los estudios hechos en otros contextos, que no siempre se corresponden con sus necesidades o con la realidad de su práctica clínica. A esto se suma la falta de recursos económicos para llevar a cabo estos estudios a nivel local, así como el gran número de nuevas tecnologías que ingresan a los mercados sanitarios.

En este escenario y dado que para varias tecnologías en salud existe evidencia de su costo- efectividad, se presenta la alternativa de hacer uso de las evaluaciones económicas publicadas en otros países, con el propósito de informar a los tomadores de decisiones a nivel local.

Por lo anterior el concepto de transferibilidad de los resultados de las evaluaciones económicas se hace necesario para así definir si las decisiones que se adoptan en un país podrían ser generalizables a otros contextos.

Apenas desde hace 20 años se está discutiendo si una alternativa que es costo - efectiva en un país podría serlo en otro con condiciones sociales y económicas diferentes. Pueda que la eficacia del medicamento no se altere de un contexto a otro, pero no necesariamente es así cuando se hace referencia a los dominios sociales, económicos y culturales.

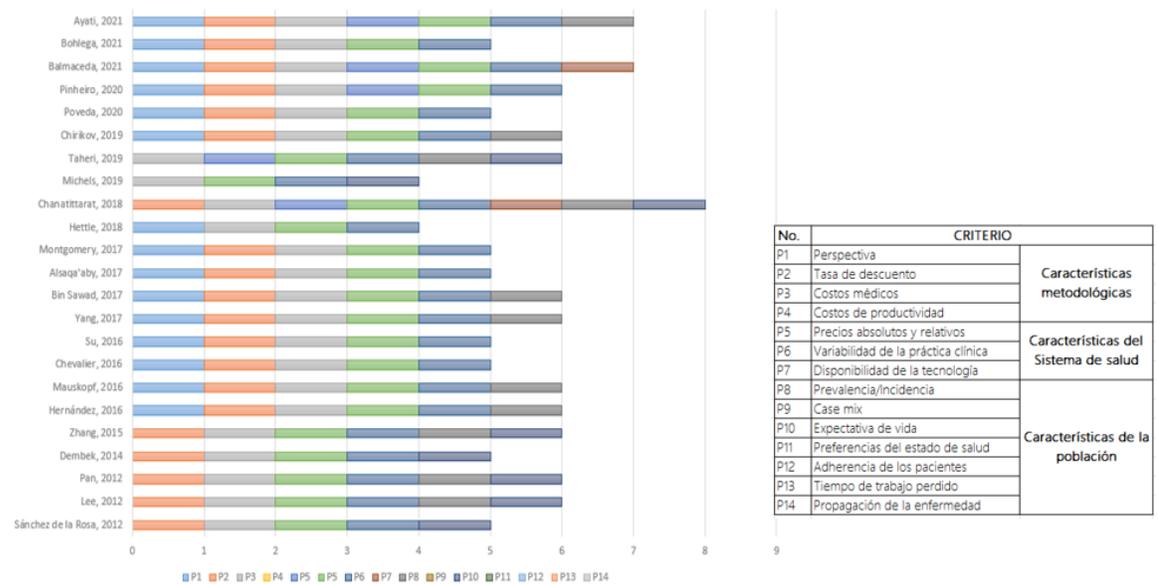
Existen diferentes herramientas de reciente desarrollo para evaluar si los resultados de una evaluación económica pueden ser transferibles, para efectos de esta revisión se tomó la propuesta por Welte, que define una matriz para comparar los escenarios en los cuales se daría esta transferibilidad y cuyo instrumento se presentó ampliamente en la Tabla 15.

Para llevar a cabo el análisis de la transferibilidad de los estudios, lo que Welte señala es que en primer lugar se deben cumplir con los criterios “Knock out”, es decir que cumplir con las condiciones descritas en las primeras preguntas de la matriz es indispensable.

La primera y segunda pregunta buscan establecer si la tecnología y el comparador evaluado es comparable con los utilizados en Colombia. Al respecto es necesario señalar que uno de los criterios de inclusión de esta revisión limitaba a que solo se tendrían en cuenta tecnologías indicadas en el país para el tratamiento de la EMRR por lo tanto, todos los estudios cumplen con este criterio.

Por su parte, la tercera indica que el estudio debe poseer una calidad aceptable para ser tenido en cuenta en la transferibilidad de los resultados. Por consiguiente, solo se incluyeron en la matriz de transferibilidad aquellos estudios con un puntaje superior a 75 en la evaluación de la calidad metodológica medida con la herramienta QHES. Así las cosas, de los 45 estudios se tuvieron en cuenta para esta fase, 23 de ellos.

Figura 9 Factores de transferibilidad de los estudios analizados



La Figura 9 deja ver que ninguno de los 23 estudios incluidos en la fase puede ser transferible al contexto colombiano. Si bien el estudio de Chanattitarat [70] es el que más factores cumple, dado que se hizo desde la perspectiva de la sociedad, limita la aplicabilidad de los resultados a nivel local.

En cuanto a la tasa de descuento y el abordaje de los costos médicos, los escenarios son bastante comparables.

En la categoría de las características del sistema de salud, tanto la variabilidad de la práctica como la disponibilidad de la tecnología son relativamente muy comparables. Es necesario señalar que en Colombia no existe una guía de práctica clínica para el tratamiento de la esclerosis múltiple, así la cosas el país se ciñe a las recomendaciones internacionales. Por otro lado, en cuanto a los precios absolutos y relativos en la asistencia sanitaria, estas son condiciones contexto-dependiente por lo tanto es uno de los dominios menos transferible.

Por último, analizando las características de la población, cuando se analiza la incidencia y prevalencia de la condición se tiene que en este aspecto los estudios incluidos son poco o casi nada transferibles, apenas dos de los estudios incluyen población comparable en este aspecto, específicamente los estudios de Chile y Tailandia. En cuanto a la expectativa de vida, el 50% de los estudios podrían ser comparables y en relación a la preferencia del

estado de salud, solo el contexto local colombiano podría ser comparable con aquellos estudios que no se ciñen a la perspectiva de la sociedad sino a la de un Tercer pagador.

En conclusión, ninguno de los estudios que cumplieron con los criterios “Knock out” es 100% transferible al contexto colombiano.

4. Conclusiones, recomendaciones y aportes.

4.1 Conclusiones

1. Fue posible describir los aspectos relevantes de los modelos económicos, a través del uso de una matriz estructurada de extracción de la información.
2. La calidad metodológica de los estudios identificados e incluidos en la revisión fue evaluada. El 50% de éstos tiene una calidad aceptable.
3. En cuanto a la transferibilidad, se tienen que ninguno de los estudios incluidos en esta fase pueden ser generalizables al contexto colombiano. Pueden ser transferibles en mayor o menor medida teniendo en cuenta la correspondencia en los criterios más relevantes.
4. Las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias, en particular en esclerosis múltiple, son muy heterogéneas, lo que limita agrupar los resultados de las mismas.
5. Si bien no es posible generalizar los resultados de las evaluaciones realizadas en otros contextos, realizar revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas permite ahorrar tiempo y recursos, conociendo de antemano los parámetros comunes para el desarrollo de este tipo de tecnologías en una condición particular

4.2 Recomendaciones

- En la medida en que la calidad de las evaluaciones económicas sea más homogénea, será posible tener resultados más fiables en cuanto a revisiones sistemáticas para informar la toma de decisiones. Por esta razón los investigadores, deben adaptarse a los modelos que sociedades de expertos promueven con el fin de hacer más estándar la investigación farmacoeconómica.
- Se deben tener en cuenta no solamente los costos y las consecuencias de las evaluaciones económicas para definir si el resultado de ésta es transferible o no, vale la pena tener en cuenta las variables más sensibles a los cambios de los modelos.

4.3 Aportes

- A partir de este trabajo de investigación y de acuerdo con la literatura analizada, fue posible definir los parámetros de una matriz de extracción de datos que puede ser aplicable a futuras revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas.
- Con este trabajo y teniendo en cuenta en análisis a las diferentes herramientas de evaluación de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas fue posible realizar una recomendación de uso de la herramienta de acuerdo con las características del estudio que se esté realizando.
- Uno de los aportes más importantes tiene que ver con la aplicación de herramienta de transferibilidad de los estudios de evaluación económica para el contexto colombiano.

A. Anexo: Estrategia de búsqueda

En este anexo se presentan las diferentes estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las plataformas que fueron consultadas, así como el número de registros recuperados.

Base de datos	Términos de búsqueda
Medline/PUBMED	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Multiple Sclerosis"[Mesh] 2. "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] 3. 1 OR 2 4. "Alemtuzumab"[Mesh] 5. "Interferon beta-1a"[Mesh] 6. "Interferon beta-1b"[Mesh]) 7. "Cladribine"[Mesh]) 8."Dimethyl Fumarate"[Mesh]) 9. "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]) 10. "Glatiramer Acetate"[Mesh]) 11. "Natalizumab"[Mesh]) 12. "Ocrelizumab" [Supplementary Concept]) 13. "Rituximab"[Mesh]) 14. "peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) 15. "teriflunomide" [Supplementary Concept] 16. OR/4-15 17. "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) 18 "Technology Assessment, Biomedical/economics"[Mesh] 19. 17 OR 18 20. 3 AND 16 AND 19

Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'multiple sclerosis'/exp 2. 'multiple sclerosis'/exp 3. 1 OR 2 4. ('Alemtuzumab' 5. 'beta1a interferon' 6. 'beta1b interferon' 7. 'cladribine' 8. 'dimethyl fumarate' 9. 'Fingolimod' 10. 'glatiramer' 11. 'Natalizumab' 12. 'Ocrelizumab' 13. 'rituximab' 14. 'peginterferon beta1a' 15. 'teriflunomide') 16- OR/4-15 17. ('cost effectiveness analysis' 18. 'cost utility analysis' 19. 'cost benefit analysis') 20. OR/17-19 21. 3 AND 16 AND 20
NHS EED	<ol style="list-style-type: none"> 1. MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis EXPLODE ALL TREES 2. MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting EXPLODE ALL TREES 3. (#1 OR #2) 294 Delete 4. (Alemtuzumab) 5. (lemtrada) 6. (#4 OR #5) 7. MeSH DESCRIPTOR Interferon beta-1a EXPLODE ALL TREES 8. (avonex) 9. (#7 OR #8) 10. MeSH DESCRIPTOR Interferon beta-1b EXPLODE ALL TREES

	<p>11. (rebif)</p> <p>12. (betaferon)</p> <p>13. (#10 OR #11 OR #12)</p> <p>14. MeSH DESCRIPTOR Cladribine EXPLODE ALL TREES</p> <p>15. (mavenclad)</p> <p>16. (#14 OR #15)</p> <p>17. MeSH DESCRIPTOR Dimethyl Fumarate EXPLODE ALL TREES</p> <p>18. (tecfidera)</p> <p>19. (#17 OR #18)</p> <p>20. MeSH DESCRIPTOR Fingolimod Hydrochloride EXPLODE ALL TREES</p> <p>21. (gilenya) 0 Delete</p> <p>22. (#20 OR #21)</p> <p>23. MeSH DESCRIPTOR Glatiramer Acetate EXPLODE ALL TREES</p> <p>24. (copaxone)</p> <p>25. (#23 OR #24)</p> <p>26. MeSH DESCRIPTOR Natalizumab EXPLODE ALL TREES</p> <p>27. (tysabri)</p> <p>28. (#26 OR #27)</p> <p>29. (Ocrelizumab)</p> <p>30. (ocrevus)</p> <p>31. (#29 OR #30)</p> <p>32. MeSH DESCRIPTOR Rituximab EXPLODE ALL TREES</p> <p>33. (mabthera)</p> <p>34. (#32 OR #33)</p> <p>35. (peginterferon beta-1a)</p> <p>36. (plegridy)</p> <p>37. (#35 OR #36)</p> <p>38. (teriflunomide)</p> <p>39. (aubagio)</p> <p>40. (#38 OR #39)</p>
--	---

	<p>41. (#6 OR #9 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #25 OR #28 OR #31 OR #34 OR #37 OR #40) 42. (#3) AND (#41) 43. (#3) AND (#41) IN NHSEED 44. (#3) AND (#41) IN HTA 45. (#3) AND (#41) IN DARE</p>
HTA Database (INAHTA)	<p>1. "Multiple Sclerosis"[mh] 2. "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[mh] 3. "Alemtuzumab"[mh] 4. "Interferon beta-1a"[mh] 5. "Interferon beta-1b"[mh] 6. "Cladribine"[mh] 7. "Dimethyl Fumarate"[mh] 8. "Fingolimod Hydrochloride"[mh] 9. "Glatiramer Acetate"[mh] 10. "Natalizumab"[mh] 11. Ocrelizumab 12. "Cost-Benefit Analysis"[mh] 13. "Costs and Cost Analysis"[mh]</p>
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees 3741 #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees 934 #3 #1 OR #2 3741 #4 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees 429 #5 MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees 191 #6 MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees 153 #7 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees 102 #8 MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees 101 #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees 163 #10 MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees 180</p>

	<p>#11 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees 90</p> <p>#12 (Ocrelizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 260</p> <p>#13 (ocrevus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 14</p> <p>#14 #12 OR #13 260</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 1379</p> <p>#16 (peginterferon beta 1a):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 111</p> <p>#17 (plegridy):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13</p> <p>#18 #16 OR #17 116</p> <p>#19 ("teriflunomide"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 330</p> <p>#20 (aubagio):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 26</p> <p>#21 #19 OR #20 333</p> <p>#22 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #14 OR #15 OR #18 OR #21 3232</p> <p>#23 MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees 7417</p> <p>#24 #3 AND #22 AND #23 3</p>
BIREME LILACS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Esclerosis Múltiple 2. Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente 3. (#1 OR #2) 4. Alemtuzumab 5. Interferon beta 6. Cladribina 7. Dimetilfumarato 8. Clorhidrato de Fingolimod 9. Acetato de Glatiramer 10. Natalizumab 11. Ocrelizumab 12. peginteron beta 1a 13. Teriflunomida 14. (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)

	15. Análisis Costo-Beneficio 16. (#3 AND #14 AND #15)
BRISA	1. Esclerosis Múltiple 2. Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente 3. (#1 OR #2)
Tufts Medical Center Cost-Effectiveness Analysis Registry	1. "Multiple Sclerosis"
EUNetHTA	1. "Multiple Sclerosis"
HTAi	1. "Multiple Sclerosis"

B. Matriz de extracción de datos

Tabla 16 Extracción de datos - Aspectos metodológicos

Aut or	Intervención/Comparador	Desenlace en salud	Fuente de datos	Modelo	Perspectiva	Horizonte temporal
Noyes, K	IFN β 1a IM IFN β 1a SC IFN β 1b SC Glatirámero Tratamiento de soporte básico	QALY Años libres de recaídas	Cohorte simulada a (encuesta longitudinal Sonya Slifka)	Markov de ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	10 años
O'Day, K	Natalizumab Fingolimod	Recaídas evitadas	ECC: AFFIRM y FREEDOM	Modelo de decisión analítica	Tercer pagador/Asegurador	2 años
Sánchez de la Rosa, R	IFN β 1a IM IFN β 1a SC IFN β 1b SC Glatirámero	QALY Años libres de recaídas Tasa de EDSS por debajo de 6	ACE	Markov de 7 estados, ciclo mensual	Sociedad	10 años
Agashivalan	Tratamiento temprano con Fingolimod Tratamiento tardío con Fingolimod (luego	Recaídas evitadas	Estudio de extensión ECC (TRANSFORMS)	NA	Tercer pagador/Asegurador	2 años

	de un año con de IFN β 1a IM)					
Lee, S	Fingolimod IFN β 1a IM	QALY Recaídas evitadas	ECC, Cohorte simulada	Markov, ciclo mensual	Sociedad	10 años
Imani, A	Manejo sintomático IFN β 1a IM (genérico y pionero) IFN β 1b IFN β 1a SC	QALY	Evaluación económica anterior	Markov	Tercer pagador/Sistema de Salud	Toda la vida
Pan, F	IFN β 1b Placebo	QALY Años de vida ganados	Cohorte simulada	Markov, ciclo semestral	Sociedad	70 años
Nikfar, S	IFN β 1a IM IFN β 1a SC IFN β 1b Manejo sintomático	QALY No. de pacientes que permanecen en el menor estado EDSS No. de pacientes libres de recaídas	ECC y otros estudios	Markov, ciclo bianual	Sociedad	30 años
Darbá, J	IFN β 1a IM Glatirámero IFN β 1b + Glatirámero	QALY	Estudio COMBIRX	Markov, Ciclo anual, 5 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	10 años
Dembek, C	IFN β 1aIM IFN β 1a SC IFN β 1a SC Glatirámero Cuidado estándar	QALY	Estudios de historia natural de la enfermedad, ECC	Markov, ciclo mensual (siete estados)	Sociedad	30 años
Zhang, X	Fingolimod Teriflunomida Dimetilfumarato IFN β 1a IM	Beneficio monetario neto incremental	Estudios de historia natural de la enfermedad, ECC	Markov, ciclo mensual, 7 estados	Sociedad	5 años

O'Day, K	Natalizumab Fingolimod	Recaídas evitadas	ECC, estudios post-hoc, Cohorte de London Ontario	Modelo de decisión analítica (tipo árbol de decisión)	Tercer pagador/Sistema de Salud	2 años
Hernández, L	PegIFN β 1a IFN β 1a SC Glatirámero	QALY	ECC	Markov, ciclo anual, 10 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	10 años
Maszkopf, J	DMF Glatirámero Fingolimod	QALY	ECC	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	20 años
Chevalier, J	DMF IFN β 1a IM IFN β 1a SC IFN β 1b Glatirámero Teriflunomida Fingolimod	QALY	ECC	Markov, ciclo anual, 11 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	30 años
Su, W	DMF Glatiramer IFN β 1a SC	Reducción en la tasa de recaída, disminución en la velocidad de progresión de la discapacidad	Estudios de cohortes, Revisión sistemática	Markov 11 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	20 años
Montgomery, S	Natalizumab Fingolimod	QALY	ECC, Cohorte simulada	Simulación de eventos discretos	Tercer pagador/Sistema de Salud	Toda la vida
Yang, H	Ocrelizumab IFN β 1a SC	QALY Años de vida ganados	ECC, Otros estudios	Markov, ciclo anual, 21 estados	Tercer pagador/Asegurador	20 años

Bin Sa wad , A	Manejo sintomático Manejo sintomático + IFN β 1a Manejo sintomático+Natalizumab (segunda línea luego de IFN β 1a) Manejo sintomático+Alem tuzumab(tercera línea luego de Natalizumab y IFN β 1a)	QALY	ACE	Markov. Ciclo anual, 7 estados	Tercer pagador/A segurador	20 años
Als aqa' aby, M	Fingolimod Teriflunomida Dimetilfumarato IFN β 1a SC IFN β 1a IM	QALY	ACE, otros estudios Mortalidad (WHO, 2015)	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/S istema de Salud	20 años
Das hpu tre, A	I) PEGIFN β 1a IFN β 1a IM: IFN β 1b: Glatirámero Fingolimod: Natalizumab: DMF II) Alemtuzumab IFN β 1a SC	Recaídas evitadas	ECC	NC	Tercer pagador/A segurador	I) 1 año II) 2 años
Montg om ery, S	Segunda línea Fingolimod Alemtuzumab	QALY	ECC, Estudios de Cohortes	SED	Tercer pagador/S istema de Salud	Toda la vida (Aes)
Soi ni, E	DMF Teriflunomida Glatirámero IFN β 1a SC IFN β 1a IM IFN β 1b Cuidado estándar	QALY	Seguimiento a una Cohorte, Estudios de Cohortes (London Ontario), ECC, Otros estudios	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/S istema de Salud	15 años

Her nán dez, L	PEGIFN β 1a IFN β 1a IM IFN β 1a SC IFN β 1b Glatirámero	QALY	ECC, ACE, cohorte de seguimiento (London Ontario), encuesta, Network metanálisis	Markov, 21 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	30 años
Boz Kay a, D	Natalizumab DMF PEGIFN β 1a Fingolimod Glatirámero IFN β 1a SC	Recaídas evitadas Años libres de recaídas Progresión de la enfermedad Años libres de progresión		Markov, ciclo trimestral	Tercer pagador/Asegurador	10 años
Fra sco, M	Ocrelizumab IFN β 1a SC	Años libres de recaída	ECC, estudios fase 3 cohortes (British Columbia)	Markov	Sociedad	30 años
Hett le, R	Cladribina Alemtuzumab Natalizumab	QALY	Cohorte (British Columbia), comparaciones indirectas	Markov, ciclo anual, 11 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	2 años
Cha natit tara t, Ch	IFN β 1a IFN β 1b Fingolimod Cuidado estándar	QALY	Encuesta ed calidad de vida a pacientes	Markov, ciclo mensual, 7 estados	Sociedad	30 años
Zim mer ma nn, M	Primera línea: Todos excepto Alemtuzumab que va en la segunda línea	QALY Años de vida Recaídas	ACE, ECC, encuestas de mortalidad ajustadas a EM, Network metaanálisis	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	Toda la vida
Has he mi- Mes hkin i, A	PEG IFN B1A IFN B1A	QALY	ECC, RS, Metanálisis, cohortes de historia natural de la enfermedad	Markov, ciclo mensual, 8 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	10 años
Mic hels , R	Cladribina Alemtuzumab Fingolimod	QALY	Revisión sistemática, NMA, Cohorte British Columbia y para cambios de estado y Loondon Ontario para progersion en EMSP, otros estudios	Markov, ciclo anual, 11 estados (más otros para modelas EMSP)	Sociedad	50 años

Furrier, G	Escalonamiento: Natalizumab vs Switching: IFN β 1a o Glatirámero	QALY	Cohorte simulada literatura, Cohorte London Ontario	Markov	Sociedad	50 años
Taheri, S	Alemtuzumab Natalizumab	QALY	Cohorte de British Columbia, transiciones a EMSP con London Ontario, ECC, otros estudios	Markov, ciclo anual, 11 estados	Sociedad	20 años
Chirikov, V	Alemtuzumab Fingolimod Natalizumab Ocrelizumab Glatirámero genérico	QALY	NEM, historia natural British Columbia, ECC; seguridad: insertos	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	20 años
Xu, Y	Teriflunomida IFN β 1b	QALY	Historia natural de la enfermedad: British Columbia, recaídas de la literatura, mortalidad: WHO ajuste por EDSS	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	Toda la vida
Walther, E	1) Sin tratamiento previo Alemtuzumab vs IFN β 1a IM, IFN β 1a SC, IFN β 1b, PEGIFN β 1a seguido de Natalizumab/Fingolimod 2) Previamente tratados Alemtuzumab vs IFN β 1a SC seguido por Fingolimod/Natalizumab Fingolimod seguido por Natalizumab y seguido por no tratamiento Natalizumab seguido por Fingolimod y seguido por no tratamiento	QALY	ECC, NMA, historia natural de la enfermedad con la cohorte London Ontario, mortalidad extraída de estadísticas del país	Markov, ciclo trimestral	Tercer pagador/Sistema de Salud	10 años

Rezae, M	Natalizumab Fingolimod	QALY Recaídas evitadas	Cohorte prospectiva, estudios previos	Markov, mensual	Sociedad	Toda la vida
Stanisc, S	Alemtuzumab IFN β 1a Natalizumab Fingolimod	QALY	NMA, Seguimiento a Cohorte, Estadísticas de mortalidad			50 años
Poveda, J	Cladribina Fingolimod	QALY	NMA, ECC; EAS de la literatura, mortalidad datos locales ajustada con datos específicos de mortalidad en EM	Markov, ciclo anual, 10 estados	Tercer pagador/Sistema de Salud	50 años
Pinheiro, B	Cladribina Fingolimod	QALY	Historia natural de la enfermedad: British Columbia, London Ontario, UK MS Trust y ECC Cladribina mortalidad: ajuste por EDSS, NMA para las entradas clínicas (tasa de recaída, progresión discapacidad)	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	50 años
Lasalva, P	Natalizumab Fingolimod	QALY	Consulta a expertos, estudios previos, estadísticas DANE	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	5 años
Ayati, N	Cladribina Natalizumab	QALY Años de vida ganados	EDSS . Eficacia y seguridad por ensayos clínicos.	Markov (11 estados EDSS)	Sociedad	5 años
Espinosa, C	Cladribina Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab	QALY	Probabilidades de transición cohorte de British Columbia, Efectos del tratamiento: NMA	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	45 años (10 años de costos y outcomes)
Bohlega, S	Cladribina Alemtuzumab DMF Fingolimod IFN b1A SC e IM IFNb1b	QALY	Estudios previos, consenso de expertos, mortalidad ajustada con datos locales	Markov, ciclo anual	Tercer pagador/Sistema de Salud	50 años

Tabla 17 Extracción de datos - Resultados

Autor	Umbral	Desenlace principal	Conclusión
Noyes, K	No declarado	Comparado con cuidado estándar: IFN β 1a IM: \$901,319/ AVAC IFN β 1b: \$1,123,162/ AVAC IFN β 1a SC: \$1,487,306/ AVAC Glatirámero: \$2,178,555/ AVAC	Es muy poco probable que bajo los patrones de prescripción y precios, los medicamentos analizados pueden considerarse costo-efectivos para pacientes con EMRR en Estados Unidos. Bajar el precio en un 67% aprox. mejoraría la costo-efectividad del tratamiento.
O'Day, K	\$50.000/recaída evitada	Comparado con Fingolimod en cuanto a recaídas evitadas por dos años de tratamiento Natalizumab: \$-82.153/recaída evitada	Natalizumab es dominante frente a Fingolimod, es menos costoso y más efectivo
Sánchez de la Rosa, R	\$30.000/QALY	IFN β 1a IM comparado con: IFN β 1a SC: \$ -1.005.194/ AVAC IFN β 1a SC: \$ -223.397/ AVAC Glatirámero: \$ 117.914/ AVAC IFN β 1a SC comparado con: IFN β 1b SC: \$16.504.952/ AVAC Glatirámero: \$618.146/ AVAC IFN β 1b SC comparado con: Glatirámero: \$280,422/ AVAC Año libre de recaídas IFN β 1a IM comparado con Glatirámero es \$28,497	El tratamiento de primera línea con Glatirámero es la estrategia menos costosa para el tratamiento de pacientes con EMRR. El tratamiento con IFN β 1a IM es una estrategia dominante (menor costo y mayor QALY) en comparación con IFN β 1a SC y IFN β 1b. Sin embargo, IFN β 1a IM no es una estrategia costo-efectiva frente a GA, porque el costo incremental por QALY obtenido supera el umbral de \$30.000/QALY habitualmente utilizado en España
Agashivala, N	No declarado	El costo por recaída evitada fue menor en el grupo de inicio temprano, a \$83 125,00, en comparación con \$103 624,00 en el grupo de inicio tardío. La diferencia de costos por recaída evitada del inicio tardío vs inicio temprano fue de \$20,499.00.	Los resultados de este modelo económico señalan que el tratamiento temprano con Fingolimod es menos costoso y más efectivo que el tratamiento con IFN- β 1a IM semanal y luego cambio a terapia con Fingolimod
Lee, S	\$50.000/QALY	Fingolimod se asocia a menor tasa de recaídas comparado con IFN β 1a (0,41 vs 0,73) y más AVAC ganados (6,7663 vs 5,9503) pero un mayor costo (\$565.598 vs \$505.234). El ICER es de \$73.975/ AVAC y \$18.799/recaída evitada	Fingolimod no es costo-efectivo en comparación con IFN β 1a a menos que el costo de Fingolimod se reduzca por debajo de \$ 3476 por mes o que se configure un umbral de disposición a pagar más alto de lo que normalmente es aceptado por los tomadores de decisiones
Imani, A	\$50.000/QALY	Comparado con manejo sintomático IFN β 1a: \$ 607.397/ AVAC IFN β1B IM: \$1.374.355/ AVAC IFN β1B SC: \$1.166.515/ AVAC IFN β1A: \$ 1.010.429/ AVAC	El uso de FAME está asociado con mayores beneficios comparado con manejo sintomático a pesar del alto costo que esto implica
Pan, F	\$50.000/QALY	IFN β1B: \$46 357 / AVAC y \$30,967/LY de esto se deduce que el tratamiento temprano con IFN β 1b es costo-efectivo	Desde la perspectiva social, el uso del tratamiento temprano con IFN β 1b para la EMRR generó ICER de \$46 357 por QALY ganado y \$30,967 por LY ganado, lo que puede considerarse rentable según el umbral habitual de \$50,000 en los Estados Unidos

Nikfar, S	\$17.430/QALY	Comparado con placebo y con EQ5D como método para medir la utilidad IFN β 1a IM: \$18.050/ AVAC, (genérico \$3.850/ AVAC) IFN β 1a SC: \$12.347/ AVAC, (genérico \$8.749/ AVAC) IFN β1B: \$14.808/ AVAC (genérico \$11.641/QALY)	En el contexto iraní, el uso de los IFN es una práctica costo-efectiva, excepto cuando se usa Avonex
Darbá, J	€ 28.000/recaída evitada	Recaída IFN β 1a: 3,81 Glatirámero: 4,18 IFN β 1a+GA: 4,8 Costo por paciente: IFN β 1a: %13.843 Glatirámero: \$15.589 IFN β 1a+GA: \$21.539	Glatirámero en monoterapia es una terapia más efectiva comparado con IFN β 1a así como con la terapia combinada
Dembek, C	€ 170.000/QALY	Comparado con cuidado estándar: IFN β 1a IM: \$168.629/ AVAC IFN β 1a SC: \$295.638/ AVAC IFN β1B SC: \$231.853/ AVAC Glatirámero: \$318.818/ AVAC	IFN β 1a IM fue la opción más costo-efectiva.
Zhang, X	\$150.000/QALY	Comparado con IFN β 1a Teriflunomida: \$7.115/ AVAC Fingolimod: \$46.238/ AVAC Dimetilfumarato: Dominante Comparado con Teriflunomida: Fingolimod \$3.201.672/ AVAC	Las tres nuevas terapias orales se ven favorecidas en los análisis de costo-efectividad. De los cuatro DMD, el Dimetilfumarato es una estrategia dominante para tratar la EMRR. Además del Dimetilfumarato, la Teriflunomida es más costo-efectiva en comparación con el IFN β1a IM.
O'Day, K	KR 500,000/recaída evitada	Aunque Fingolimod cuesta menos que Natalizumab (440.463 Kr frente a 444.324 Kr), Natalizumab es más eficaz (0,15 más recaídas evitadas). ICER: % 25.448 Kr/recaída evitada	Natalizumab es una opción de tratamiento costo-efectiva para pacientes con EM en Suecia. En la población de pacientes con EMRR, el costo incremental por recaída evitada está muy por debajo del umbral de DAP de 500 000 Kr por recaída evitada.
Hernández, L	\$50.000/QALY	PegIFN B1A comparado con IFN B1a genera ahorro de \$22.070 y AVAC adicional de 0,06 (ICER:\$367.833/ AVAC) PegIFN B1A comparado comparado con Glatirámero: ahorro de \$19,163 y AVAC adicional de 0,07 (ICER:\$273.757/ AVAC)	El tratamiento a largo plazo con peginterferón beta-1a mejora los desenlaces clínicos a costos reducidos en comparación con interferón beta-1a 44 y acetato de glatirámero y debería ser una adición valiosa a los formularios de atención administrada para el tratamiento de pacientes con EMRR
Mauskopf, J	No declarado	Comparado con Fingolimod: DMF genera ahorro de \$33.059 y AVAC adicional de 0,359 (ICER:\$92.086/ AVAC) Comparado con Glatirámero: DMF genera ahorro de	Es probable que el dimetilfumarato aumente los AVAC en pacientes con EMRR y sea costo efectivo en comparación con otros FAME de uso común

		\$70,810 y AVAC adicional de 0,450 (ICER:\$157.356/ AVAC)	
Chevalier, J	No declarado	Perspectiva de la sociedad: Glatirámero, IFN beta-1a IM, IFN beta-1b, Fingolimod y Teriflunomida fueron dominados. Por lo tanto IFN B1A SC y DMF permanecieron en la frontera de eficiencia. ICER de DMF vs. IFN beta-1a SC de €13,110/ AVAC Perspectiva del pagador: Los mismos FAME permanecen son dominantes con un ICER de DMF vs. IFN beta-1a SC de €29,047/ AVAC	A pesar de que no existe un umbral de referencia para Francia, el Dimetilfumarato puede considerarse una opción costo efectiva, ya que se encuentra en la frontera de la eficiencia
Su, W	CAD \$50.000 - \$60.000/QALY	DMF comparado con Glatirámero: \$44,118/ AVAC DMF comparado con IFN b1a: \$10,672/ AVAC	Basado en un umbral de costo-efectividad en Canadá de \$50.000 - \$60.000, DMF se considera como una opción costo-efectiva comparado con otros medicamentos de primera línea
Montgomery, S	£20,000/QALY - £30,000/QALY	Fingolimod comparado con Natalizumab £ 15,313/ AVAC	Cualquier descuento superior al 2,5% en el PAS hace que Fingolimod sea costo-efectivo a un umbral de £30,000/QALY
Yang, H	100.000/QALY	Para ambos desenlaces Ocrelizumab es dominante. Años de vida ganados: Ahorro de \$1.387.435/año de vida ganado AVAC: Ahorro de \$114.788/ AVAC	Ocrelizumab es un tratamiento costo-efectivo en comparación con interferón beta-1a subcutáneo. Ocrelizumab se asoció con mejores beneficios clínicos y costos más bajos que el interferón beta-1a SC
Bin Sawad, A	Se usan diferentes umbrales pues \$50.000/QALY no es aceptado desde la perspectiva de la sociedad	Primera línea vs Cuidado estándar: \$2.297.141,53/ AVAC Segunda línea vs Primera línea: \$5.060.431,33/ AVAC Tercera línea vs Segunda línea: \$-1.623.918/ AVAC	El cuidado estándar es la estrategia costo-efectiva para el manejo de EMRR teniendo en cuenta un umbral de \$100.000/QALY. Cambios en los precios de los FAME pueden dar resultados diferentes del modelo
Alsaqa'aby, M	\$100 000 (SAR375 000)	IFN β1a SC es dominante IFN β1a IM vs con IFN β1a SC: \$337.282/ AVAC Fingolimod vs con IFN b1a SC: \$347.388/ AVAC (CE a umbrales de \$300.000) DMF y teriflunomida fueron dominados debido a los altos ICERs	Ningún FAME fue costo-efectivo a un umbral de USD \$100.000
Dashputre, A	No declarado	I) PEGIFN β1a es dominante frente a IFN β1a IM y Glatirámero. PEGIFN β1a vs IFN β1a SC: \$1.978.000/recaída evitada. Cuando PEG se compara con Natalizumab, DMF, Fingolimod es menos costoso y menos efectivo. IFN β1a vs PEGIFN β1a: 62,030/recaída evitada Natalizumab vs PEGIFN β1a: \$4,213/recaída evitada	PEGIFN β1a domina Glatirámero y IFN β1a IM y tiene una efectividad comparada con respecto a IFN SC pero a mayor costo. PEG es menos costoso y menos efectivos que los FAME orales incluidos en el estudio. Alemtuzumab es una alternativa costo-efectiva vs IFN β1a SC

		DMF vs PEGIFN β1a: \$6,267/recaída evitada II) Costo de ALT mayor y mayor efectividad ALT vs IFN SC: \$25.276/recaída evitada	
Montgomery, S	£20,000/QALY - £30,000/QALY	El costo global del tratamiento con Fingolimod es menor que con Alemtuzumab	Se requiere un descuento modesto para que Fingolimod sea costo efectivo para el NHS. A un umbral de £20.000 solo se requiere un 5% de descuento
Soini, E	€37.000/ AVAC a €55.000/ AVAC	el IFN β 1b es dominado. En la frontera de CE solo se encuentran: cuidado estándar, Teriflunomida y Dimetilfumarato. Con un umbral de €25.000 solo Teriflunomida es costo-efectiva con respecto a cuidado estándar. A un umbral de €37.000 a €55.000 comparado con cuidado estándar, Teriflunomida y DMF serían alternativas costo-efectivas, sin embargo cuando se comparan entre si hay €75.414/ AVAC para DMF comparado con Teriflunomida, lo que ya no lo haría una alternativa costo-efectiva	Teriflunomida es el único FAME que ahorra costos, es costo-efectivo frente a DMF en los umbrales descritos, domina a los inyectables
Hernández, L	£20,000/ AVAC	PEG tuvo una menor tasa de recaída, menor tasa de conversión a SP, y mayores tiempos de permanencia en EDSS menores a 7, además presenta un menor costo total, comparado con los demás interferones. Comparado con glatirámico, presenta un ICER de £5.719/AVAC, alternativa costo-efectiva a un umbral de £20.000	PEG tiene un impacto positivo en desenlaces clínicos a largo plazo cuando se compara con otros FAME inyectables, especialmente con otros IFN. Comparado con glatirámico, resulta costo-efectivo con un ICER menor a £20.000/QALY. Se sugiere su reembolso y adición a formulario terapéutico escocés
BozKaya, D	No declarado	Natalizumab es dominante con respecto a Fingolimod en todos los desenlaces, lo mismo ocurre para DMF vs Glatirámico y PEG vs IFN	Natalizumab, Dimetilfumarato y PEG son costo-efectivos comparados con Fingolimod, Glatirámico e IFN respectivamente cuando se evalúan recaídas evitadas y progresión de la enfermedad
Frasco, M	\$150.000/ AVAC	Para Ocrelizumab se tiene 0.84 QALY ganados u ahorros por \$287,713 por (persona comparado con IFN SC y un beneficio monetario neto de \$413,611). Aunque no presentan el ICER sería -\$342.515/ AVAC	Ocrelizumab proporciona un valor de \$413,611 (costo-efectivo) a los pacientes con EMRR en comparación con IFNbSC. Iniciar Ocrelizumab a niveles más bajos de EDSS conduce a un mayor valor acumulativo debido a una progresión más lenta de la discapacidad, lo que prolonga los años con una mejor calidad de vida.
Hettle, R	£30.000/ AVAC	Cladribina fue dominante frente a los dos comparadores. Vs Alemtuzumab hay un ahorro de £12.037/ AVAC y vs Natalizumab un ahorro de £70.459/ AVAC	Cladribina es una alternativa costo efectiva frente a Alemtuzumab en pacientes con EMRR altamente activa en el contexto del NHS en Inglaterra
Chanatittarat, Ch	\$4.500/AVAC	IFN β 1b vs Cuidado estándar: \$12.000/ AVAC Fingolimod vs Cuidado estándar: \$33.000/ AVAC IFN β 1a vs Cuidado estándar: \$42.000/ AVAC	Al umbral aceptado en Tailandia, ninguno de los FAME evaluados es costo-efectivo comparado con cuidado estándar, no se recomienda introducir en el formulario terapéutico nacional hasta que sus precios no sean regulados a valores costo-efectivos. No obstante, IFNb1b proporciona el menor valor por AVAC, mientras que Fingolimod provee el mayor número de AVAC ganados comparados con cuidado estándar

Revisión sistemática de evaluaciones económicas del tratamiento
modificador del curso de la enfermedad para esclerosis múltiple.

Zimmermann, M	\$150.000/ AVAC	Primera línea: Ocrelizumab, PEG y Natalizumab añaden más AVAC pero presentan un costo mayor que otros FAME	Primera línea: Ocrelizumab provee beneficios en salud significativos comparado con cuidado estándar con un ICER probablemente debajo del umbral después de descuentos y reembolsos. Domina a los demás FAME, comparado con cuidado estándar tiene un ICER de \$166.338/ AVAC. En segunda línea Alemtuzumab otorga el mayor beneficio neto y los menores costos pero excede el umbral. Si se bajara el precio de los medicamentos, más FAME podrían ser considerados como costo-efectivos
Hashemi-Meshkini, A	\$15.945/ AVAC	PEG vs IFN B1A: \$11.111/ AVAC	PEG es costo-efectivo
Michels, R	€50.000/ AVAC	Cladribina es menos costos y más efectiva comparada con Alemtuzumab y Fingolimod. El beneficio monetario neto es €10.866	En pacientes con EMRR Cladribina es un tratamiento costo efectivo comparado con Alemtuzumab y Fingolimod a un umbral de €50.000. A pesar de la dominancia de Cladribina frente a Alemtuzumab en el caso base, luego del AS se puede decir que son alternativas comparables en cuanto a su CE
Furneri, G	No declarado	El escalonamiento de la terapia con Natalizumab es una alternativa dominante con respecto a cambio entre inmunomoduladores. Los altos costos del Natalizumab, monitoreo y EAS fueron compensados con la reducción de recaídas y retraso de la discapacidad en el tratamiento de escalonamiento	Teniendo en cuenta la perspectiva de la sociedad italiana, el escalonamiento temprano con Natalizumab es dominante con respecto al cambio de los inmunomoduladores en pacientes con diagnóstico confirmado de EMRR que no responden a la terapia convencional con inmunomoduladores
Taheri, S	\$5.500/AVAC - \$15.600/AVAC	ALM domina a NTZ. En la perspectiva del pagador: ahorro de \$3,162 y diferencia de AVAC de 0,56. En la perspectiva de la sociedad: \$3,723 de ahorro y 0,63 de AVAC. El costo del FAME es el principal componente de los costos. Pérdida de productividad es el 11,5% de los costos y los costos directos no médicos el 12,2%	ALM fue una estrategia dominante frente a NTZ. Se requieren estudios cabeza a cabeza de seguimiento a largo plazo para confirmar estos resultados
Chirikov, V	\$100,000/AVAC	Alemtuzumab domina a los FAME comparados, es menos costoso y más efectivo en un horizonte de 20 años (\$421.996 y 8.9662 AVAC), cuando se compara con cuidado estándar no es CE: \$103.895/AVAC a un umbral de \$100.000/AVAC	Alemtuzumab es costo-efectivo para el tratamiento de EMRR cuando se compara con Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab y glatirámico genérico de 20 mg
Xu, Y	¥162.000/AVAC	Teriflunomida domina a IFN, se obtienen unos ahorros por ¥174.249 (especialmente por ahorros en el precio del medicamento y en costos relacionados con la enfermedad) y más AVAC (0,72)	Teriflunomida es una terapia costo-efectiva en un horizonte de toda la vida comparado con IFN B1b para el tratamiento de EMRR en China. Debe interpretarse con precaución dada la falta de estudios cabeza a cabeza
Walter, E	No declarado	1) Sin tratamiento previo Alemtuzumab domina a los FAME comparados, produce ahorros de €31,496 y se ganan 0.4 AVAC o 4.8 meses en perfecta salud. EDSS aumento de 2 a 2.6 con Alemtuzumab y a 3.8 con los comparadores 2) Previamente tratados Alemtuzumab domina a los FAME comparados, genera ahorros entre €62,725 y €110,349 por paciente y entre 0.24 y 0,5 AVAC ganados	Alemtuzumab domina a los otros FAME cuando se compara en pacientes sin tratamiento previo o a aquellos previamente tratados

Rezaee, M	\$15.657/AVAC	Fingolimod es menos costoso y más efectivo que Natalizumab, genera un ahorro de \$326.411/recaída evitada y \$202.282/AVAC	Fingolimod es más costo-efectivo que Natalizumab para el tratamiento en segunda línea de EMRR. El pagador debería aumentar la cobertura de este medicamento y reducir el gasto de bolsillo de los pacientes
Giovannoni, G	£20.000/AVAC	Glatirámero reduce la progresión de EDSS en 23,3% y en utilidad en 39% comparado con no tratamiento. El costo por AVAC es £17,481/AVAC	Glatirámero tiene un efecto en la discapacidad a largo plazo y fue costo-efectivo para el tratamiento de EMRR
Stanisic, S	€40.000/AVAC	El tratamiento con Alemtuzumab fue más efectivo que con las otras terapias y tiene el potencial de generar ahorros, presenta además el menor número de recaídas.	Alemtuzumab tiene una gran probabilidad de ser costo-efectiva con respecto a sus comparadores en el tratamiento de EMRR en Italia. Ausencia de tarifas locales por lo que se recurre a un micro-costeo
Poveda, J	€ 20.000/AVAC a €30.000/AVAC	Comparado con Fingolimod la Cladribina es una alternativa dominante, permite un ahorro de €86,536 y permite ganar 1,11 AVAC adicional debido al retraso en la progresión de EDSS con Cladribina vs Fingolimod	Cladribina es un tratamiento costo efectivo comparado con Fingolimod para el tratamiento de EMRR HA. Esta estrategia puede generar ahorros al Sistema Sanitario Nacional dado que no requiere costos de administración (es una terapia oral) y se requiere un bajo porcentaje de recursos para su monitorización
Pinheiro, B	No declarado	Cladribina permite un ahorro de €25,935 y es más efectivo en 0,85 AVAC comparado con Fingolimod, la ganancia en AVAC se debe al retraso en la progresión de la enfermedad. El ICER es - €30.651/AVAC	Cladribina es una alternativa menos costosa y más efectiva que Fingolimod para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de EMRR altamente activa.
Lasalvia, P	\$17,401/AVAC.	Natalizumab es menos costoso y más efectivo que Fingolimod, se ahorra un total de \$26,001 y se obtienen 0,066 AVACS adicionales	Natalizumab domina a Fingolimod y presenta menores costos y mayores AVAC en pacientes con EMRR HA
Ayati, N	\$2.709/AVAC - \$8.127/AVAC	Costo incremental: -\$6.606 y AVAC incremental 0.003	Cladribina es dominante en comparación con Natalizumab en pacientes con HDA-RMS en Irán, con menores costos y más AVAC ganados (6,607 USD de ahorro de costos y 0,003 AVAC adicionales por paciente) LYG fue comparable
Espinoza, C	\$15.750/AVAC (1GDP)	Comparado con Natalizumab (FAME cubierto en Chile), ninguna de las alternativas es costo-efectiva. Cladribina se asocia a un ICER de \$37.861/AVAC (Costo incremental \$70.989 y AVAC incremental: 1,875). Es la que tiene el mejor perfil de costo-efectividad cuyo ICER no supera los 3 PIB per cápita	Se requiere un descuento del 10% al precio de lista de Cladribina para que sea costo-efectiva a 3 PIB, sin embargo, no es suficiente para que lo sea a 1 PIB, como sugiere la guía de HTA Chilena
Bohlega, S	SR \$ 225.326/AVAC	Cladribina fue menos costosa y más efectiva (dominante) frente a todos sus comparadores	Cladribina es una estrategia dominante para pacientes con EMRR HA desde la perspectiva del tercer pagador en KSA

C. Anexo: Evaluación de la calidad metodológica y la transferibilidad de los estudios

Tabla 18 Calificación de la calidad de los estudios según la herramienta QHES.

PREGUNTA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	TOTAL
(Montgomery, 2017)	7	4	8	1	9	6	5	7	0	0	0	8	7	6	8	3	79
(Ayati, 2021)	7	4	8	1	9	6	5	0	8	6	7	8	7	0	8	0	84
(Noyes, 2011)	7	4	8	0	9	6	5	7	0	6	7	0	0	0	8	0	67
(O'Day, 2011)	7	4	8	0	9	0	0	0	0	6	0	0	0	0	8	3	45
(Sánchez de la Rosa, 2012)	7	4	8	0	9	0	5	7	8	6	7	8	7	6	8	3	93
(Agashivala, 2012)	7	4	0	0	9	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	3	31
(Lee, 2012)	7	4	8	0	9	6	5	7	8	6	7	8	7	6	8	3	99
(Imani, 2012)	7	4	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	18
(Pan, 2012)	7	4	8	0	9	6	5	7	8	6	7	8	7	6	8	3	99
(Nikfar, 2013)	7	4	8	0	0	0	5	7	0	0	7	8	7	0	8	0	61
(Darbá, 2014)	7	4	0	0	0	6	5	7	0	0	0	0	0	0	0	3	32
(Dembek, 2014)	7	4	8	0	9	6	5	7	8	6	7	8	7	6	8	3	99

(Zhang, 2015)	7	4	8	0	9	6	5	0	0	0	7	8	7	6	8	3	78
(O'Day, 2015)	7	4	0	1	9	6	5	0	0	0	7	8	7	0	8	3	65
(Hernández, 2016)	7	4	8	0	9	6	5	0	8	6	7	8	7	0	8	3	86
(Mauskopf, 2016)	7	0	8	0	9	6	5	7	8	6	0	8	7	0	8	3	82
(Chevalier, 2016)	7	4	8	0	9	6	5	7	8	0	7	0	0	6	8	3	78
(Su, 2016)	7	0	8	0	9	6	5	7	0	6	7	8	7	0	8	3	81
(Yang, 2017)	7	0	8	0	9	6	5	7	8	6	0	0	7	6	8	3	80
(Bin Sawad, 2017)	7	0	8	0	9	6	0	7	8	6	7	8	7	6	8	3	90
(Alsaqa'aby, 2017)	7	0	8	0	9	6	5	7	8	0	7	8	7	6	8	3	89
(Dashputre, 2017)	7	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	8	3	28
(Montgomery, 2017)	7	4	0	1	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	3	32
(Soini, 2017)	7	4	8	0	9	0	0	0	8	6	7	0	7	0	8	3	67
(Hernández, 2017)	7	4	8	0	9	0	5	7	0	0	7	8	7	0	0	3	65
(BozKaya, 2017)	7	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	8	0	0	0	3	24
(Frasco, 2017)	7	4	8	0	0	0	5	7	8	0	7	8	7	0	8	3	72
(Hettle, 2018)	7	4	8	0	9	6	5	0	8	6	0	8	7	0	8	3	79
(Chanatittarat, 2018)	7	4	8	0	9	6	5	7	0	6	7	8	7	6	8	3	91
(Zimmermann, 2018)	7	4	0	1	9	6	5	7	0	0	7	8	7	0	8	3	72
(Hashemi-Meshkin, 2018)	7	0	8	0	9	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30
(Michels, 2019)	7	4	8	1	9	6	5	7	0	6	7	8	7	0	8	3	86
(Furneri, 2019)	7	0	0	0	9	6	5	7	0	6	7	0	7	0	8	0	62
(Taheri, 2019)	7	4	8	0	9	6	5	7	8	6	0	8	7	6	8	3	92
(Chirikov, 2019)	7	4	8	0	9	6	5	7	8	6	0	8	7	0	8	0	83
(Xu, 2019)	7	4	0	0	9	6	0	7	0	6	0	8	0	0	0	3	50
(Walter, 2019)	7	4	8	1	9	6	0	0	8	6	0	8	0	0	0	3	60

(Rezaee, 2019)	7	4	0	0	9	6	0	0	0	6	7	8	0	0	0	3	50
(Giovannoni, 2019)	7	0	0	1	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	3	28
(Stanisic, 2019)	7	0	8	0	9	6	5	7	0	0	7	0	0	0	8	3	60
(Poveda, 2020)	7	4	8	0	9	6	5	7	0	6	0	8	7	0	8	3	78
(Pinheiro, 2020)	7	0	8	1	9	6	5	7	0	6	7	8	7	6	8	3	88
(Lasalcia, 2020)	7	4	8	0	9	0	5	0	8	6	0	8	7	0	8	3	73
(Espinoza, 2021)	7	4	8	1	9	6	5	7	8	6	0	8	7	6	8	3	93
(Bohlega, 2021)	7	4	8	0	9	6	5	7	8	6	0	8	7	0	8	0	83

Tabla 19 Evaluación de la transferibilidad de los estudios mediante el instrumento de Welte et al.

Pregunta	Criterios Knock out			Características metodológicas			Características del Sistema de Salud (Suministro de tecnología)			Características de la población (demanda de la tecnología)		
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9
(Montgomery, 2017)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	0	0
(Ayati, 2021)	Si	Si	Si	1	1	1	1	1	1	0	1	0
(Sánchez de la Rosa, 2012)	Si	Si	Si	0	1	1	0	1	1	0	0	1
(Lee, 2012)	Si	Si	Si	0	1	1	0	1	1	0	1	1
(Pan, 2012)	Si	Si	Si	0	1	1	0	1	1	0	1	1
(Dembek, 2014)	Si	Si	Si	0	1	1	0	1	1	0	0	1
(Zhang, 2015)	Si	Si	Si	0	1	1	0	1	1	0	1	1

(Hernández, 2016)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	1	0
(Mauskopf, 2016)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	1	0
(Chevalier, 2016)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	0	0
(Su, 2016)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	0	0
(Yang, 2017)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	1	0
(Bin Sawad, 2017)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	1	0
(Alsaqa'aby, 2017)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	0	0
(Hettle, 2018)	Si	Si	Si	1	0	1	0	1	1	0	0	0
(Chanatittarat, 2018)	Si	Si	Si	0	1	1	1	1	1	1	1	1
(Michels, 2019)	Si	Si	Si	0	0	1	0	1	1	0	0	1
(Taheri, 2019)	Si	Si	Si	0	0	1	1	1	1	0	1	1
(Chirikov, 2019)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	1	0
(Poveda, 2020)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	0	0
(Pinheiro, 2020)	Si	Si	Si	1	1	1	1	1	1	0	0	0
(Espinoza, 2021)	Si	Si	Si	1	1	1	1	1	1	1	0	0
(Bohlega, 2021)	Si	Si	Si	1	1	1	0	1	1	0	0	0

Bibliografía

- [1] Indicadores Banco Mundial (US); 2012 - Gasto en salud, (total % del PIB). [Citado de Enero 14 de 2020] Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicador/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?view=map&locations=CO>
- [2] Ministerio de Salud y Protección Social. Gasto de Salud en Colombia. Indicadores de gasto en atención en salud Años 2013 – 2015. [Citado 14 de Octubre 2021] Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Financiamiento/Paginas/indicadores_generales.aspx
- [3] Collazo M; Sosa I. La farmacoeconomía: ¿Debe ser de interés para evaluar la eficiencia en la toma de decisiones? Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 40 (1), 54-66, 2011.
- [4] World Health Organization. Neurological Disorders: Public health challenges Jun 2011[Citado 3 de Enero 2014], Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_3_a_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf
- [5] Sánchez JL, et al. Prevalencia de la Esclerosis Múltiple en Colombia. Rev Neurol 2000;31:1101-1103.
- [6] Resolución 5265 de 2018. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se dictan otras disposiciones. 27 de noviembre de 2018
- [7] Toro J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. Neuroepidemiology 2007;28:33-38.
- [8] Cubillos L, Alfonso E. Análisis descriptivo preliminar de los recobros en el sistema general de seguridad social en salud 2002 a 2005. Programa de apoyo a la reforma de salud. Crédito BID 910/OC-CO
- [9] Jiménez-Pérez CH, et al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. Acta Neurol Colomb. 2015; 31(4): 385-390
- [10] Romero M, et al. Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. Value Health 2011;14(5 suppl1):S48- S50.

- [11] (Interferon Beta-1a) En: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [12] (Interferon Beta-1b). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Green wood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com> (Citado: 11/08/2021))
- [13] (Glatiramer). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [14] (Natalizumab). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [15] (Fingolimod). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [16] (Cladribine). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [17] (Alemtuzumab). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [18] (Ocrelizumab). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>)
- [19] (Dimethyl Fumarate). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>)
- [20] (Teriflunomide). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [21] (Peginterferon beta-1a). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health/EBSCO Information Services, Greenwood Village, USA. [Citado 11 de agosto 2021.Disponible en: <https://www.dynamed.com>
- [22] Ministerio de Salud. Guía Clínica Esclerosis Múltiple. Santiago, Chile. 2010.
- [23] Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. México: Secretaría de Salud; 2010.

- [24] Carnero Contentti, E. (2012). Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple: Revisión de los criterios de McDonald 2010. *Neurología Argentina*, 4(2), 102-104. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.02.003>
- [25] Carmosino MJ, et al. Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Arch Neurol* 2005 62(4):585-90.
- [26] Gasperini, C (2001). Differential diagnosis in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2001; 22(2):93-7.
- [27] Izquierdo G. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol* 2003; 36 (2): 145-152.
- [28] Henze T, et al. (2006). Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *European Neurology.* 56:78-105.
- [29] INVIMA: Base de datos de Consulta de Registros Sanitarios. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social. [Consultado en Diciembre de 2021].
- [30] Ministerio de la Protección Social – COLCIENCIAS. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia. 2010
- [31] Oliva J et al. Evaluación económica de medicamentos: experiencias y vías de avance. Una visión complementaria. *Gac Sanit.* 2008;22(4):358-61
- [32] Dilla T, Sacristán J. Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias. Ediciones Doyma, S.L. Barcelona, 2006.
- [33] López Bastida J. et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/22.
- [34] Drummond M.(2007) Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Edición Díaz de Santos. 2007: 173-76.
- [35] Muenning P. Designing and Conducting Cost - Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care. San Francisco: 2002.
- [36] Espinoza M. Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud? *Rev Chil Cardiol* 2017; 36: 144-53
- [37] Higgins JPT, et al (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022

- [38] Mathes T, et al. Methods for systematic reviews of health economic evaluations: a systematic review, comparison, and synthesis of method literature. *Med Decis Making*. 2014;34(7):826-840
- [39] Chiou CF, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003 Jan;41(1):32-44.
- [40] Welte R, et al. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22(13):85
- [41] Luhn, et al. Systematic reviews of health economic evaluations: A structured analysis of characteristics and methods applied. *Res Synth Methods*. 2019; 10(2):195-206.
- [42] Wijnen B, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: data extraction, risk of bias, and transferability (part 3/3). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016; Dec;16(6):723-732.
- [43] Noyes, K., et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*, 2011; 77(4), 355-363.
- [44] O'Day, K., et al. M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics*. 2011; 14(5), 617-627.
- [45] Sánchez-de la Rosa, et al. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15(3), 424-433.
- [46] Agashivala, N., & Kim, E. Cost-effectiveness of early initiation of Fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2012; 34(7), 1583-1590.
- [47] Lee, S., et al. Cost-effectiveness of Fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15(6), 1088-1096.
- [48] Imani, A., & Golestani, M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iranian Journal of Neurology*. 2012; 11(3), 87-90.
- [49] Pan F, et al. 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.

- [50] Nikfar, S., 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: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2013; 21(1), 50.
- [51] Darbà, J., Kaskens, L., & Sánchez-de la Rosa, R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *Journal of Medical Economics*- 2014; 17(3), 215-222.
- [52] Dembek, C., et al. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2014; 15(4), 353-362.
- [53] Zhang, X., Hay, J. W., & Niu, X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015; 29(1), 71-81.
- [54] O'Day, K., et al Cost-effectiveness of Natalizumab vs Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Analyses in Sweden. *Journal of Medical Economics*. 2015; 18(4), 295-302
- [55] Hernandez, L., et al. Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a compared with interferon beta-1a and glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2016; 19(7), 684-695.
- [56] Mauskopf, J., et al. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2016; 19(4), 432-442.
- [57] Chevalier, J., et al. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective. *PloS One*. 2016; 11(3), e0150703.
- [58] Su, W et al. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *Journal of Medical Economics*. 2016; 19(7), 718-727.
- [59] Montgomery, S. M., et al. A discrete event simulation to model the cost-utility of Fingolimod and Natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Journal of Medical Economics*. 2017; 20(5), 474-482.
- [60] Yang, H., et al. Cost-effectiveness analysis of Ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics*. 2017; 20(10), 1056-1065.

- [61] Sawad, A. B., et al. Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2017; 6(2), 97-108.
- [62] Alsaqa'aby, M. F., et al. Cost-effectiveness of oral agents in relapsing-remitting multiple sclerosis compared to interferon-based therapy in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*. 2017; 37(6), 433-443.
- [63] Dashputre, A. A., Kamal, K. M., & Pawar, G. Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017; 23(6), 666-676.
- [64] Montgomery, S. M., et al. 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. *Journal of Medical Economics*. 2017; 20(9), 962-973.
- [65] Soini, E., Joutseno, J., & Sumelahti, M.-L. Cost-utility of First-line Disease-modifying Treatments for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 2017; 39(3), 537-557.e10.
- [66] Hernandez, L., et al. Peginterferon beta-1a versus other self-injectable disease-modifying therapies in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Scotland: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Medical Economics*. 2017; 20(3), 228-238.
- [67] Bozkaya, D., et al. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics*. 2017; 20(3), 297-302.
- [68] Frasco, M. A., et al. Incremental net monetary benefit of Ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β -1a. *Journal of Medical Economics*. 2017; 20(10), 1074-1082.
- [69] Hettle, R., Harty, G., & Wong, S. L. Cost-effectiveness of cladribine tablets, Alemtuzumab, and Natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *Journal of Medical Economics*. 2018; 21(7), 676-686.
- [70] Chantittarat, C., et al. Cost-Utility Analysis Of Multiple Sclerosis Treatment In Thailand. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2018; 34(6), 584-592.
- [71] Zimmermann, M., et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. *CNS Drugs*. 2018; 32(12), 1145-1157.
- [72] Hashemi-Meshkini, A., et al. Pegylated versus non-pegylated interferon beta 1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A cost-effectiveness analysis. *Iranian Journal of Neurology*. 2018; 17(3), 123-128.

- [74] Michels, R. E., et al. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2019; 17(6), 857-873.
- [75] Furneri, G., et al. Cost-effectiveness analysis of escalating to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. *BMC Health Services Research*. 2019; 19(1), 436.
- [76] Taheri, S., Sahraian, M. A., & Yousefi, N. Cost-effectiveness of alemtuzumab and natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis treatment in Iran: Decision analysis based on an indirect comparison. *Journal of Medical Economics*. 2019; 22(1), 71-84.
- [77] Chirikov, V., et al. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2019; 22(2), 168-176.
- [78] Xu, Y., et al. Cost-effectiveness of Teriflunomide Compared to Interferon Beta-1b for Relapsing Multiple Sclerosis Patients in China. *Clinical Drug Investigation*. 2019; 39(3), 331-340.
- [79] Walter, E., et al. Cost-utility analysis of alemtuzumab in comparison with interferon beta, fingolimod, and natalizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria. *Journal of Medical Economics*. 2019; 22(3), 226-237.
- [80] Rezaee, M., et al. Fingolimod versus natalizumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: A cost-effectiveness and cost-utility study in Iran. *Journal of Medical Economics*. 2019; 22(4), 297-305.
- [81] Giovannoni, G., et al. Glatiramer acetate as a clinically and cost-effective treatment of relapsing multiple sclerosis over 10 years of use within the National Health Service: Final results from the UK Risk Sharing Scheme. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 2019; 5(4), 2055217319893103.
- [82] Poveda, J. L., et al. Cost-effectiveness of Cladribine Tablets and Fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis with high disease activity in Spain. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2020;20(3), 295-303.
- [83] Pinheiro, B., et al Cost-effectiveness of cladribine tablets versus Fingolimod in patients with highly active relapsing multiple sclerosis in Portugal. *Journal of Medical Economics*. 2020; 23(5), 484-491.
- [84] Lasalvia, P., et al. Cost-Effectiveness of Natalizumab Compared With Fingolimod for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treatment in Colombia. *Value in Health Regional Issues*. 2020; 23, 13-18.

[85] Ayati N, et al. Cladribine tablets are a cost-effective strategy in high-disease activity relapsing multiple sclerosis patients in Iran. *Curr J Neurol*. 2021;20(3):146–53.

[86] Espinoza, M. A., et al. A Model-Based Economic Evaluation of Cladribine Versus Alemtuzumab, Ocrelizumab and Natalizumab for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with High Disease Activity in Chile. *PharmacoEconomics*. 2021

[87] Bohlega, S., et al. Economic Evaluation of Cladribine Tablets in Patients With High Disease Activity–Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Kingdom of Saudi Arabia. *Value in Health Regional Issues*. 2021; 25, 189-195.