

**Evaluación económica de alemtuzumab comparado con natalizumab en el tratamiento
de esclerosis múltiple remitente recurrente en Colombia**

**Evaluación económica de alemtuzumab comparado con natalizumab en el tratamiento
de esclerosis múltiple remitente recurrente en Colombia**

Trabajo de grado presentado a la:

**Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas
como requisito parcial para optar al Grado de
Maestría en Economía de la Salud**

Autor(es)

Angela Johanna Rodriguez Lic. PGcert.

Saidi Adriana Osorio C MD PGcert.

Tutor

Diego Andrés Rosselli Cock MD. MSC

Pontificia Universidad Javeriana

Octubre 2020

Tabla de contenido

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN	6
<i>1.1 Justificación</i>	4
<i>1.2 Pregunta de investigación</i>	5
CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO	6
<i>2.1 Estrategia de búsqueda y criterios de selección</i>	6
2.1.1 Efectividad y seguridad de los medicamentos	6
2.1.2 Revisión de literatura: Estudios de costo-efectividad	11
2.1.2.1 Estudios de costo-efectividad donde comparan las dos moléculas de interés	11
2.1.2.2 Ensayos clínicos aleatorizados	13
2.1.2.4 Estudios en Colombia	18
CAPITULO 3. OBJETIVOS	22
<i>3.1 Objetivo general</i>	22
<i>3.2 Objetivo secundario</i>	22
CAPITULO 4. MÉTODOS	23
<i>4.1 Tipo de estudio</i>	23
<i>4.2 Población objeto</i>	23
<i>4.3 Horizonte temporal</i>	24
<i>4.4 Eventos adversos</i>	24
<i>4.5 Modelo</i>	25
<i>4.6 Costos</i>	33
<i>4.7 Utilidades</i>	36
<i>4.8 Análisis de sensibilidad</i>	37
CAPITULO 5. RESULTADOS	39
CAPITULO 6. DISCUSIÓN	46
CAPITULO 7. CONCLUSIÓN	52
REFERENCIAS	53

Índice de tablas

Tabla 1. Valores regulados de alemtuzumab y natalizumab en Colombia.....	4
Tabla 2. Meta-análisis de red que evalúa la eficacia de los medicamentos.....	10
Tabla 3. Meta-análisis de red para evaluar la seguridad de los medicamentos	11
Tabla 4. Evento adverso más relevante de cada medicamento.....	25
Tabla 5. Matriz de transición para los estados de discapacidad (EDSS).....	28
Tabla 6. Matriz de transición para alemtuzumab.....	30
Tabla 7. Matriz de transición para natalizumab.....	31
Tabla 8. Distribución de inicio según EDSS	31
Tabla 9. Porcentaje de la población que fallece anualmente, según severidad del EDSS.....	33
Tabla 10. Definición de costos directos de atención según los estados de discapacidad	35
Tabla 11. Utilidades y disutilidades por cada estado de discapacidad (EDSS).....	37
Tabla 12. Variables y valores para análisis de sensibilidad univariado.....	38
Tabla 13. Presentación del análisis de costo-utilidad modelo basal	39
Tabla 14. Análisis de sensibilidad de acuerdo a tasa de descuento	44

Índice de ilustraciones

Esquema de búsqueda bibliográfica.	7
Estructura gráfica del modelo	27

Índice de gráficos

Relación de costo efectividad de los medicamentos.....	40
Comparativo respecto a la ganancia de AVAC	41
Diferencia porcentual del costo total del manejo con alemtuzumab frente a natalizumab...	42
Costo total acumulado al cabo de 5 años para alemtuzumab y natalizumab	43
Variación del precio de natalizumab respecto a alemtuzumab.....	44
Plano de costo efectividad	45

RESUMEN

Objetivo: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central. Los tratamientos existentes buscan disminuir las recaídas y la progresión de la discapacidad. El propósito de este estudio fue evaluar la costo-utilidad de alemtuzumab frente a natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple del tipo remitente recurrente (EMRR) en pacientes de Colombia desde la perspectiva del tercer pagador.

Método: Usamos un modelo económico de Markov para estimar la costo-utilidad del alemtuzumab comparado con natalizumab en pacientes de Colombia con EMRR, con enfermedad activa independiente de haber recibido tratamientos previos. El modelo se enfoca en la progresión de la discapacidad medida a través de la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS). Se consideró un horizonte temporal de 5 años con una tasa de descuento de 5%. Se incluyeron únicamente costos directos. Los resultados fueron considerados en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y las utilidades se tomaron de la literatura. Las probabilidades de transición fueron calculadas con base en la literatura disponible.

Resultados: El tratamiento con natalizumab costó \$ 284.782.484 promedio paciente durante el horizonte temporal de 5 años y arrojó 3,145 AVAC, en comparación con alemtuzumab que costó \$ 204.064.847 con 3,216 AVAC. Con estos resultados alemtuzumab mostró menores costos frente al natalizumab, con un costo incremental de \$ 80.717.637 y una

mayor producción de AVAC al cabo de los 5 años, siendo por lo tanto dominante frente al comparador.

Conclusión: Este estudio demuestra que alemtuzumab domina a natalizumab con menores costos y mayor efectividad en pacientes con EMRR.

Palabras clave: costo-utilidad, alemtuzumab, natalizumab, esclerosis múltiple, remitente recurrente.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar queremos agradecer a nuestro tutor Dr. Diego Andres Rosselli Cock, quien con sus conocimientos y apoyo nos guió a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscábamos.

Igualmente agradecemos a la Universidad por el apoyo que nos brindó durante todo el proceso, aun en esta difícil época.

Agradecemos especialmente a la profesora Esperanza Peña, por su valiosa orientación en momentos de dudas y sus oportunos y acertados aportes en la orientación de nuestro trabajo.

A todos nuestros compañeros de maestría, por compartir este camino de arduo trabajo y de grandes satisfacciones, su apoyo y compañerismo fueron cruciales en el logro de este gran objetivo-

Por último, queremos agradecer a nuestras familias, por apoyarnos aun cuando los ánimos decaían. En especial, quiero hacer mención a mis hijas, que siempre estuvieron ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central que afecta el cerebro y la médula espinal principalmente. Es una enfermedad de carácter autoinmune, inflamatorio y desmielinizante, de causa desconocida que provoca daño en la mielina, formando en la zona de la lesión lo que se conoce con el nombre de placas de desmielinización y aproximadamente el 63% de los casos se clasifican como EM recurrente-remitente (EMRR) en el momento del diagnóstico (1). Es una patología que genera discapacidad progresiva de la persona afectada, se considera como la enfermedad neurológica crónica más frecuente y discapacitante que afecta a adultos jóvenes, lo que la hace de interés para desarrollar tratamientos que minimicen la progresión y las recaídas.(2) En el mundo se estima que la enfermedad afecta a más de 2,5 millones de personas (3) para Colombia se han encontrado prevalencias similares a los países de bajo riesgo, la cual está en 7,52 por 100.000 habitantes en el periodo 2009-2013 (4) y los medicamentos que se usan para su manejo son considerados de alto costo, lo cual genera una alta carga económica al sistema.

El manejo de la EMRR incluye varias estrategias terapéuticas, sin embargo, la que representa los mayores costos está dada por el uso de medicamentos modificadores (DMD), estos se empezaron a usar desde 1990 con la introducción del interferón beta, y el número

de terapias ha ido incrementado con el paso del tiempo. Según un artículo publicado en el 2010 en el journal *Clinical Neurology and Neurosurgery* para ese entonces había seis tratamientos parenterales aprobados por la FDA y otros varios tratamientos orales. (5)

A la fecha se tienen más de 10 tratamientos modificadores de la enfermedad entre los cuales se encuentran el natalizumab y alemtuzumab. Estos medicamentos son anticuerpos monoclonales que inhiben la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica disminuyendo la reacción inflamatoria y el daño a la mielina, sin embargo, particularmente el natalizumab reporta un 1% de casos con efectos adversos entre los cuales la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es el que representa el mayor riesgo por sus severas consecuencias en el sistema nervioso central, y por esta razón los pacientes para esta terapia se seleccionan con protocolos y criterios estrictos.(6)

En Colombia el natalizumab está cubierto por el plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC) para prevención de la progresión de discapacidad en pacientes adultos con EMRR o secundaria progresiva (Resolución 5857 de 2018), mientras que el alemtuzumab no es cobertura del plan de beneficios, por lo cual se prescribe a través de la plataforma MIPRES y va con cargo a recursos para la financiación de lo no PBS, ahora presupuestos máximos.

Según datos del Ministerio de Protección Social (2002–2005) la EM es una de las enfermedades que representa costos importantes en cuanto a recobros, con 27 mil millones

recobrados para ese periodo, y frente a la frecuencia se ubica en el puesto 13, lo cual nos da idea de los elevados costos de los medicamentos utilizados en su manejo. (7)

Pese a su baja prevalencia, la EM acarrea elevados costos en el sistema de salud no solo en términos de medicamentos, sino en el manejo de recaídas y rehabilitación, por lo cual el uso de moléculas que minimicen tanto las recaídas como la discapacidad consecuente puede tener un impacto relevante en los costos que se derivan de la patología. Tres países latinoamericanos: Brasil, Argentina y Colombia la catalogan como una enfermedad de alto costo, el cual varía según la fase de la enfermedad en que se encuentre y puede estar entre US\$6.511 y US\$77.938 por paciente año. (4)

De la literatura revisada no se encuentra evidencia ni estudios en Colombia que comparen las 2 moléculas y que puedan generar soporte técnico para que el regulador pueda tomar la decisión de incorporar la cobertura en el plan de beneficios con cargo a la UPC del alemtuzumab para el manejo de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), sin embargo se encuentra referencia de un estudio del año 2020 para Colombia donde se compara alemtuzumab con fingolimod y en el cual se evidencia que alemtuzumab tiene costos totales más bajos y un mayor rendimiento en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC), 3,01 frente a 2,94 respectivamente. (8)

Estos dos medicamentos están aprobados por el INVIMA para su uso en Colombia y el Ministerio de Protección Social los incluyó en la política de regulación de precios en la circular 03 de 2013 (9), quedando con los siguientes valores:

Tabla 1. Valores regulados de alemtuzumab y natalizumab en Colombia

ATC	Descripción	Forma farmacéutica	Precio por unidad	Unidad
Alemtuzumab	Solución	Inyectable	\$ 1.923.072	mg
Natalizumab	Solución	Inyectable	\$ 17.477	mg

Nota: Adaptado de (9)

Según el informe de seguimiento a Recobros No POS Régimen contributivo años 2014 y 2015, por esclerosis múltiple se recobraron 32 mil millones de pesos y 22,9 mil millones respectivamente, lo cual representa del total de recobros un 1%.(10)

1.1 Justificación

En el presente trabajo se plantea una evaluación económica tipo costo-utilidad comparando dos moléculas de última generación empleadas para el manejo de la patología en adultos mayores de 30 años, natalizumab y alemtuzumab, dado que tienen dosis y frecuencias de administración que varían significativamente entre ellas, con el objetivo de generar una guía para la toma de decisiones en el manejo de EMRR en Colombia que permitan

maximizar el bienestar de los usuarios del sistema de salud, ofrecer información relevante para los tomadores de decisiones y dar pautas para la atención médica.

Como se evidencia en lo anteriormente mencionado en Colombia no se han realizado estudios donde se evalúe comparativamente el natalizumab y el alemtuzumab, lo cual evidencia un vacío de conocimiento en ese tema, abriendo la posibilidad de plantear el presente estudio.

Los costos relacionados con el impacto en la productividad no serán objeto de este estudio.

1.2 Pregunta de investigación

¿En pacientes adultos con diagnóstico de EMRR, cual es la relación de costos y utilidad (medida en AVAC) entre los tratamientos con alemtuzumab y natalizumab en un horizonte temporal de 5 años?

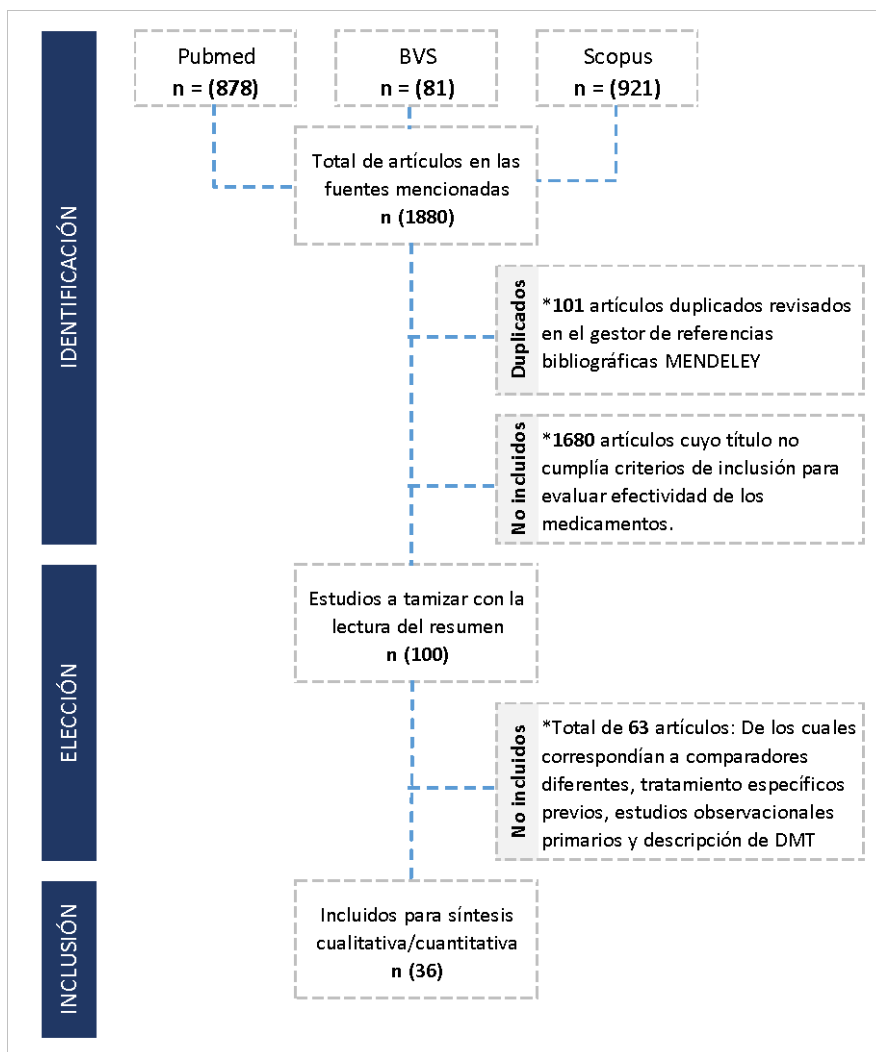
CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1 Estrategia de búsqueda y criterios de selección

2.1.1 Efectividad y seguridad de los medicamentos

Para definir la efectividad y seguridad de cada una de las moléculas comparadas en el manejo de pacientes con EMRR se realiza búsqueda de la literatura existente en las bases de datos de Pubmed, biblioteca virtual en salud (BVS), Scopus; mediante los siguientes términos de búsqueda: (natalizumab OR alemtuzumab) AND (multiple sclerosis OR MS OR “multiple sclerosis, relapsing remitting”), allí se incluyeron ensayos clínicos, meta-análisis, estudios observacionales, y revisiones sistemáticas. Se realizó la depuración de la información científica hallada mediante la identificación de duplicados, lectura de títulos y resúmenes, y contenidos para establecer finalmente los artículos que dan sustento al caso base del estudio. Lo anterior se encuentra en el siguiente esquema:

Ilustración 1. Esquema de búsqueda bibliográfica.



En la actualidad no se ha informado de ningún ECA donde realicen la comparación de estas dos alternativas farmacológicas, sin embargo la efectividad del natalizumab fue evaluado

frente a placebo (AFFIRM) y respecto a alemtuzumab también se registran ECA donde es comparado con interferón (CAMMS223, CARE-MS I y CARE-MS II). De acuerdo a ello, se obtuvo información de la efectividad de los medicamentos respecto a la presentación de la recaída y la progresión de la discapacidad, siendo estas dos medidas las más utilizadas en los estudios clínicos, dada la falta de evidencia directa.

Se realizó la revisión detallada de los 36 artículos, los cuales corresponden a los años de publicación del 2006 a 2019, en los que se resalta los resultados obtenidos de algunos meta-análisis en red que permiten evaluar en términos de costo y efectividad los medicamentos de interés para este estudio.

Se realiza comparación de dos meta análisis en red en el que su objetivo principal corresponde a comparar los medicamentos modificadores de la enfermedad donde evaluaron la eficacia y seguridad de los mismos utilizados para la EM y los resultados relacionados con esta enfermedad, en el marco de una revisión sistemática previa, éstos corresponden a los meta análisis de: Hamidi y col (11) y Fogarty y col. (34)

El primer meta-análisis incluyó 11 fármacos modificadores de la enfermedad para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con EMRR, evaluando la recaída anual, la mortalidad, los eventos adversos graves y la retirada del estudio debido a eventos adversos, encontrando que alemtuzumab (12 mg) fue el más efectivo respecto a la recaída anual (evidencia de alta calidad). Para el retiro debido a eventos adversos, la conclusión no está

clara debido a la baja calidad de la evidencia disponible; ninguno de los tratamientos examinados tuvo un efecto sobre la mortalidad general en comparación con el placebo y finalmente se encontró que alemtuzumab fue más efectivo en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y menos costoso que las otras alternativas de tratamiento. Excluyendo alemtuzumab, tres alternativas de tratamiento (interferón beta-1b (Extavia), peg-interferon beta-1a y natalizumab) podrían considerarse rentables dependiendo del umbral de disposición a pagar (11).

Y el segundo estudio realiza una revisión sistemática y un meta-análisis en red para evaluar la eficacia comparativa de las terapias disponibles respecto a la reducción de las recaídas y la progresión de la discapacidad en la EMRR, a través de un marco bayesiano en el que estimaron las tasas de recaída anualizadas (ARR) comparativas y los riesgos de progresión de la discapacidad definidos por un intervalo de confirmación de 3 y 6 meses. En cuyos resultados presentan que el riesgo de progresión de la discapacidad (3 meses) se redujo en un 38-45% con interferón beta, dimetilfumarato y natalizumab y en un 68% con alemtuzumab.

Se eligió el estudio de Hamidi y col. (11) para ser utilizado en el escenario del caso base, siendo un estudio reciente que incorporó todos los ECA disponibles de cada medicamento de interés, evaluando la calidad de los ECA incluidos, la heterogeneidad entre ellos y de la

existencia de sesgos mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane. En la siguiente tabla se realiza la comparación de los resultados de los meta-análisis mencionados:

Tabla 2. Meta-análisis de red que evalúa la eficacia de los medicamentos

Fuente	Alemtuzumab RR	Natalizumab RR	HR alemtuzumab para progresión	HR Natalizumab para progresión
Hamidi y col. (2018)	0,29 (0,23–0,35)	0,30 (0,24–0,36)	0,36 (0,16–0,74)	0,59 (0,42–0,84)
Fogarty y col. (2016)	0,31 (0,26–0,36)	0,31 (0,27–0,36)	0,41 (0,27–0,63)	0,46 (0,33–0,63)

Nota: Adaptado de (11, 34)

También se realizó la evaluación del estudio de Hamidi y col. (11) respecto a los elementos fundamentales para la descripción de los meta-análisis en red de acuerdo con Catalá-López et al. (36) en el que se tiene en cuenta la estructura que la compone, cumpliendo con una revisión sistemática rigurosa, la evaluación de la solidez del diseño de los estudios incluidos, el posible riesgo de sesgo, la inconsistencia de las estimaciones, la magnitud del efecto, el gradiente de respuesta a la dosis y los posibles factores de confusión.

Otro meta-análisis de red, enfocado en evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos existentes en el tratamiento de la EMRR, concluye que natalizumab y alemtuzumab se asociaron con una disminución significativa de riesgo de recaída anualizada en comparación con INFβ-1^a (RR 0,14 [IC 95% 0,11-0,19), para alemtuzumab 0,41 [0,26-0,64], y para natalizumab 0,45 [0,37-0,55]. Y respecto a la seguridad informaron que la mayoría de los regímenes de tratamiento conlleva a riesgos similares de eventos adversos a

excepción de alemtuzumab, que presentó un riesgo significativamente mayor y se asoció con el riesgo más bajo de interrupciones debido a eventos adversos (12)

Tabla 3. Meta-análisis de red para evaluar la seguridad de los medicamentos

Medicamento	Riesgo de evento adverso (Unidad de medida, resultados)	Interrupción debido a evento adverso (Unidad de medida, resultados)
ALZ	Media (IC 95%) 2,54 (1,27-5,09)	Media (IC 95%) 0,16 (0,07-0,34)
NTZ	Media (IC 95%) 0,60 (0,24-1,50)	Media (IC 95%) 0,56 (0,21-1,48)

Nota: Adaptado de (12)

2.1.2 Revisión de literatura: Estudios de costo-efectividad

2.1.2.1 Estudios de costo-efectividad donde comparan las dos moléculas de interés

En Irán, a través de un estudio de costo-efectividad, comparan las dos alternativas farmacológicas, consideradas de segunda línea para esclerosis múltiple, siendo el alemtuzumab dominante en comparación con natalizumab debido al menor costo total, mayor eficacia y la ralentización de la progresión de la enfermedad y la más baja tasa de recaídas en un horizonte temporal de 20 años. Sugieren que es necesario realizar ensayos comparativos de cabeza a cabeza y largo plazo de seguimiento para confirmar estos resultados (13)

En Inglaterra, se desarrolló un estudio de costo-efectividad del medicamento cladribine, alemtuzumab y natalizumab en el tratamiento de la EMRR, cuyos resultados indicaron que las tabletas de cladribine fueron dominantes (es decir, menos costosas y más efectivas)

versus alemtuzumab y natalizumab. El costo incremental fue impulsado en gran medida por los costos de adquisición y administración de medicamentos (14).

Otro estudio realizado en Países Bajos, presenta un análisis de costo-minimización del medicamento alemtuzumab comparado con fingolimod y natalizumab, en cuyos resultados indica que el alemtuzumab produce ahorro de costos en comparación con fingolimod y natalizumab a partir de, respectivamente, 3,3 y 2,8 años desde el inicio del tratamiento en adelante (15).

Otro estudio presenta la comparación de la eficacia de alemtuzumab y natalizumab en el tratamiento de diferentes etapas de pacientes con EM, a través de una prueba t, cuya muestra fue de 585 pacientes (344 EMRR - 147 hombres y 197 mujeres), del periodo enero 2006 a octubre 2014, y cuya línea de base EDSS media fue de $4,15 \pm 0,74$, en el que concluyen que la eficacia de natalizumab fue mejor que alemtuzumab en el tratamiento de pacientes en el grupo EMRR, mientras que no hubo diferencias significativas entre otras etapas de pacientes con EM. (16)

Recientemente, Estados Unidos, publicó en Value in Health, un estudio de costo-efectividad en el que compara la rentabilidad del alemtuzumab, frente al fingolimod, natalizumab, ocrelizumab y genérico acetato de glatiramer en pacientes con EMRR a través del modelo de Markov con periodos anuales, desde la perspectiva del pagador, en el cual, el alemtuzumab dominó los comparadores al acumular mayores AVAC total (8,977) y menores costos totales (USD 421.996) en comparación con fingolimod (7,955 AVAC;

USD 1.085.814), natalizumab (8,456 AVAC; USD 1.048.599), ocrelizumab (8,478 AVAC; USD 908.365), y acetato de glatiramer genérico (7,845 AVAC; USD 895.661) en un horizonte de 20 años. (17)

Según un estudio realizado por investigadores estadounidenses, en el cual presentan análisis de costo-utilidad de alemtuzumab y natalizumab en pacientes con EMRR, desde la perspectiva del pagador a través de un modelo de Markov. El uso de alemtuzumab se asoció con progresiones de EDSS más lentas y una menor carga de recaída en comparación con natalizumab. Los AVAC obtenidos con alemtuzumab y natalizumab fueron 8,82 y 8,79, respectivamente, y los costos totales por paciente fueron de USD 398.905 y USD 560.578, respectivamente concluyendo que alemtuzumab fue dominante versus natalizumab. (18)

Se revisó un estudio publicado en Costa Rica en el 2019 en donde se revisa el impacto presupuestario de alemtuzumab comparado con natalizumab y fingolimod en pacientes previamente tratados con interferón, en este artículo se evidencia una reducción del impacto presupuestario de 2,59% equivalente a USD \$ 4.183 por paciente en 5 años de tratamiento.(19)

2.1.2.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Natalizumab

El estudio AFFIRM que es un ensayo multi-céntrico, doble ciego, controlado con placebo de dos años de duración donde se evalúa la Eficacia del medicamento natalizumab contra placebo, cuyas variables principales fueron la tasa anualizada de recidivas al año y la probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad. La tasa anualizada de recidivas al año fue significativamente menor en el grupo de natalizumab, 0,27 frente a 0,78 ($p < 0,001$), con una disminución relativa en el riesgo de progresión de la discapacidad del 42% además se evidenció que en el subgrupo de pacientes con ≥ 2 recidivas y ≥ 1 lesión realizada con gadolinio, natalizumab disminuyó un 81% frente a placebo la tasa anualizada de recidivas a los dos años; y un 64% el riesgo de progresión de la discapacidad.

El estudio SENTINEL, con criterios de inclusión similares al anterior, pero con pacientes en tratamiento con IFN beta-1a (AVONEX®) durante al menos un año, fueron randomizados a recibir natalizumab 300 mg cada 4 semanas o placebo asociado al IFN. Se evaluaron las mismas variables que en el estudio AFFIRM. La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en el tratamiento de combinación con una disminución relativa del 53% el primer año y del 55% el segundo. La probabilidad acumulada de progresión a los dos años fue del 23% frente a 29%, $p = 0,02$. En cambio en el análisis de sensibilidad a 24 semanas la diferencia no resultó significativa ($p = 0,17$).

Respecto a seguridad, en estos ensayos clínicos, el natalizumab ha mostrado tener un perfil de seguridad aceptable, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos

adversos frente al grupo control; aunque se ha asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Tampoco hubo diferencias en los abandonos por efectos adversos entre el brazo control y estudio. Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en los ensayos clínicos, con una incidencia del 0,5% superior a placebo fueron: infección urinaria, nasofaringitis, urticaria, hipersensibilidad, mareos, cefalea, vómitos, náuseas, artralgia y fiebre. La leucoencefalopatía multifocal progresiva fue efecto adverso más grave. (1)

Alemtuzumab

La seguridad y eficacia de alemtuzumab en EM se evaluaron en 3 ensayos clínicos comparativos directos, aleatorizados, ciegos para el evaluador y en 1 estudio de extensión no controlado ciego para el evaluador, en pacientes con EMRR.

El estudio CAMMS323 (CARE-MS1) es un ensayo clínico Ciego para el evaluador, aleatorizado, controlado con una duración de 2 años en pacientes sin tratamiento previo donde comparan alemtuzumab (LEMTRADA) 12 MG con IFNB-1a, encontrando que la tasa anualizada de recaídas fue de 0,18 frente a 0,39 respectivamente con menor severidad de las mismas para alemtuzumab. Respecto a discapacidad Alemtuzumab reportó el 8% de empeoramiento de misma mientras que IFNB-1a, el 11,1%.

El estudio CAMMS32400507 (CARE-MS II) compara igualmente alemtuzumab de 12mg con Interferón (IFNB-1a) dosis ciega y ciego para el evaluador, aleatorizado, controlado, con 2 años de seguimiento, en pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos previos. En este encuentran que la tasa anualizada de recaída es de 0,26 para alemtuzumab y 0,52 para IFNB-1a.

Este estudio mostró que alemtuzumab 12 mg/día produjo un número significativamente menor de pacientes tratados que sufrieran brotes graves (48% reducción, $p=0,01216$) y un número significativamente menor de brotes que requerían tratamiento con esteroides (56% reducción, $p<0,0001$) u hospitalización (55 % reducción, $p=0,0045$) en comparación con IFNB-1a.

Frente a discapacidad el alemtuzumab el 29% de los pacientes alcanzaron la mejoría confirmada de la discapacidad en el estudio 2, mientras que solo el 13% de los pacientes tratados con IFNB-1a subcutáneo la alcanzaron. La diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,0002$).

CAMMS223 compara igualmente alemtuzumab de 12mg con Interferón (IFNB-1a.) es un estudio Ciego para el evaluador, aleatorizado, controlado con pacientes con EM activa, con una duración de 3 años de seguimiento en pacientes no tratados previamente.

Alemtuzumab redujo el riesgo de progresión de la discapacidad de 6 meses en un 76% (cociente de riesgo 0,24 [95% CI: 0,110, 0,545], $p<0,0006$) y redujo la tasa anualizada de

recaída un 67% (cociente de tasas 0,33 [95% CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) en comparación con IFNB-1a subcutáneo. La tasa anualizada de recaída fue de 0,26 (IC 95%: 0,20, 0,34) en el grupo tratado con alemtuzumab ($n = 205$) y 0,51 (IC 95%: 0,40, 0,64) en el grupo IFNB-1a ($n = 102$) ($p < 0,0001$). (2)

2.1.2.3 Estudios de costo-efectividad donde comparan una de las moléculas de interés frente a otro u otros tratamientos

En Corea, realizan un estudio observacional retrospectivo donde evalúan la eficacia y seguridad de alemtuzumab en 19 pacientes con un promedio de seguimiento de 1,5 años, línea de base EDSS $3,08 \pm 1,3$ y edad media de inicio de la enfermedad de 24,8 años, donde describen la proporción de pacientes con eventos adversos, y recaída luego de tratamiento y en cuya conclusión indican que la tasa anual de recaída media (ARR) fue similar a lo observado en el ensayo CARE-MS II. (20)

En otro estudio donde evalúan la efectividad de natalizumab en términos de NEDA (No evidencia de actividad de la enfermedad), en pacientes con EMRR, a través de un estudio multicéntrico observacional con 222 pacientes, línea de base EDSS $2,0 \pm 1,13$, y edad media de inicio de la enfermedad de 34 años, concluyen que con más de 2 años de tratamiento, la probabilidad acumulada de recaída fue de 15,9 %, y a los 2 años la probabilidad acumulada de empeoramiento de la discapacidad confirmado fue del 14,1%, la

NEDA se logró en 105 de 187 pacientes (56,1 %) durante el año 1 y 120 de 163 (73,6 %) en el año 2. (21)

En Reino Unido, realizaron un estudio de costo-efectividad entre fingolimod versus alemtuzumab, desarrollando un modelo para realizar un seguimiento individual de los pacientes según la escala EDSS, concluyendo de acuerdo al modelo planteado que el fingolimod es menos costoso frente al alemtuzumab y generan AVAC muy similares con una diferencia de 0,04 AVAC por paciente en el retratamiento. (22)

2.1.2.4 Estudios en Colombia

En Colombia recientemente (año 2020) se publicó el primer estudio de costo-efectividad donde comparan el medicamento natalizumab con fingolimod en pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad o falla de interferones como terapia de primera línea, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano a través de un modelo de markov, y en cuyos resultados encuentran que natalizumab es una alternativa dominante ya que mostró costos totales más bajos (USD 80.024 frente a USD 98.137) y un mayor rendimiento AVAC (3,01 frente a 2,94) frente a fingolimod. (8)

También en Colombia, se realizó un estudio de costos de la enfermedad desde la perspectiva del tercero pagador, con una descripción de los costos de pacientes con EM considerando los gastos asociados al tratamiento (hospitalizaciones, consultas, etc.)

incluyendo el tratamiento de complicaciones, los medicamentos modificadores de la enfermedad y los costos indirectos (incapacidades y pensiones), no incluyeron las pérdidas de ingresos por reducción de la actividad laboral de pacientes y cuidadores. En este estudio se encontró que las recaídas de la EM tienen un impacto relativo menor sobre el costo total, los principales componentes del costo de la recaída fueron las imágenes diagnósticas (32,4%) y los medicamentos (25,4%) entre otros. Los costos según este estudio son al menos 75 veces superiores al valor de la prima de salud (UPC) per cápita, que para 2008 fue de \$ 430.488 COP (\$218,9 USD). (23)

En Colombia, no existen evaluaciones económicas que orienten al pagador frente a los costos implícitos en cada tratamiento. En el siguiente cuadro se presentan los parámetros que se utilizaron para realizar la presente evaluación económica:

Parámetro	Descripción
Problema de investigación	Evaluación económica de natalizumab y alemtuzumab para el tratamiento de pacientes con EMRR en Colombia
Tipo de evaluación	Costo-utilidad
Población objetivo	Pacientes con diagnóstico de EMRR
Comparador	Natalizumab (Tysabri) y alemtuzumab (Lemtrada)
Horizonte temporal	5 años
Perspectiva	Tercer pagador: Sistema de salud colombiano
Tasa de descuento	5% según manual de IETS.

Estructura de modelo	Modelo de Markov
Fuentes de datos de seguridad y eficacia	Literatura clínica, meta-análisis y ensayos clínicos de los medicamentos de interés.
Desenlaces y valoración	Años de vida ajustados por calidad – AVAC
Costos incluidos	Costos directos relacionados con la atención de la enfermedad: medicamentos, recaídas, hospitalizaciones, atención médica, imagenología.
Fuente de datos de costos	Base de SISMED para el año 2019 para medicamentos. Para el costo de procedimientos e insumos se tomó como base los costos reportados en el estudio de Romero et al., ajustando los precios a 2019.

Nota. Elaboración propia

La eficiente utilización de los recursos es una necesidad en el sistema sanitario actual por lo cual se hace necesario realizar estudios que permitan comparar los resultados en términos de eficiencia, entendida ésta como la mejor relación obtenida entre los recursos invertidos en una determinada intervención y los resultados entendidos como la mejoría en el estado de salud del individuo.

Históricamente los medicamentos se seleccionan, para determinados tratamientos, teniendo en cuenta su eficacia, seguridad y calidad, sin embargo, hay un cuarto factor que se ha

introducido como criterio de selección que es el costo. El primer país en tener en cuenta este factor fue Australia y luego países desarrollados como Reino Unido y Canadá. (24)

CAPITULO 3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Comparar las alternativas farmacológicas alemtuzumab y natalizumab para el tratamiento de la EMRR en términos de costos y utilidad en Colombia.

3.2 Objetivo secundario

- Revisar la literatura disponible respecto a eficacia y seguridad de los medicamentos.
- Calcular los costos médicos directos de la EMRR con el uso de alemtuzumab y natalizumab.

CAPITULO 4. MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

El presente estudio corresponde a una evaluación económica tipo costo-utilidad desde la perspectiva del tercero pagador para dos alternativas farmacológicas. Se decide escoger este método pues se plantea la evaluación del tratamiento para una enfermedad que tiene amplia literatura frente a su efectividad probada en estudios clínicos aleatorizados. Se evaluarán resultados medidos en AVAC y se calcularán las diferencias de costos de cada una de las alternativas, con el objetivo de dar argumentos técnicos al tomador de decisión frente a la utilidad de cada molécula.

4.2 Población objeto

La población objeto a simular definida para el presente estudio corresponden a pacientes adultos mayores de 30 años con diagnóstico de EMRR, este tipo de EM es el más frecuente y para el cual está indicado el tratamiento con las 2 moléculas seleccionadas.

Se emplea la escala del estado de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) (25) para distribuir los pacientes en el modelo, esta es una manera de cuantificar el avance de la enfermedad de un paciente, enumerando las discapacidades relacionadas con la EM, lo que permite a los neurólogos asignar una puntuación determinada a cada paciente. (19)

4.3 Horizonte temporal

El horizonte temporal fue de 5 años considerando este horizonte suficiente para evaluar las transiciones entre discapacidad y recaídas sin exceder la información de los estudios revisados que hacen referencia a 2 años aproximadamente, adicionalmente los estudios clínicos existentes asumen que para este tiempo no va a aparecer otro medicamento. Igualmente, los márgenes de imprecisión que se generan por las tasas de recurrencia medidas a 20 años hacen que el horizonte definido de 5 años sea más preciso en los resultados.

Se definió una tasa de descuento de 5% para costos y para desenlaces, con análisis de escenarios de 0%, 3,5%, 7% y 12%.

4.4 Eventos adversos

Se tuvieron en cuenta los eventos adversos más significativos con base en sus consecuencias y en el costo del manejo del mismo, para natalizumab se incluyó la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y la reacción en el sitio de infusión y para alemtuzumab se tuvo en cuenta la reacción del sitio de infusión y la alteración de la función tiroidea (hipertiroidismo/hipotiroidismo) por ser los eventos más relevantes asociados.

Tabla 4. Evento adverso más relevante de cada medicamento

Característica	Natalizumab				Alemtuzumab			
	LMP	Fuente	Reacción sitio de infusión	Fuente	Alteración de la tiroides	Fuente	Reacción sitio de infusión	Fuente
Probabilidad año 1	0,067%	(3)	23,6%	(4)	5,1%	(5)	85%	(6)
Probabilidad año 2					8,8%		69%	
Probabilidad año 3					17,0%		65%	
Probabilidad año 4					5,4%		63%	
Probabilidad año 5					3,5%		46%	
Costo del manejo anual por evento	\$ 16.228.162		\$ 100.765		Hipotiroidismo	SISME	\$ 100.765	
		(7)		(8)	\$ 2.785.794	D, ISS 2001, (8)		(8)
					Hipertiroidismo			
					\$ 3.837.874			
Pérdida de AVAC	-0,4	(9)	-0,011	(4)	-0,11	(4)	-0,011	(4)

4.5 Modelo

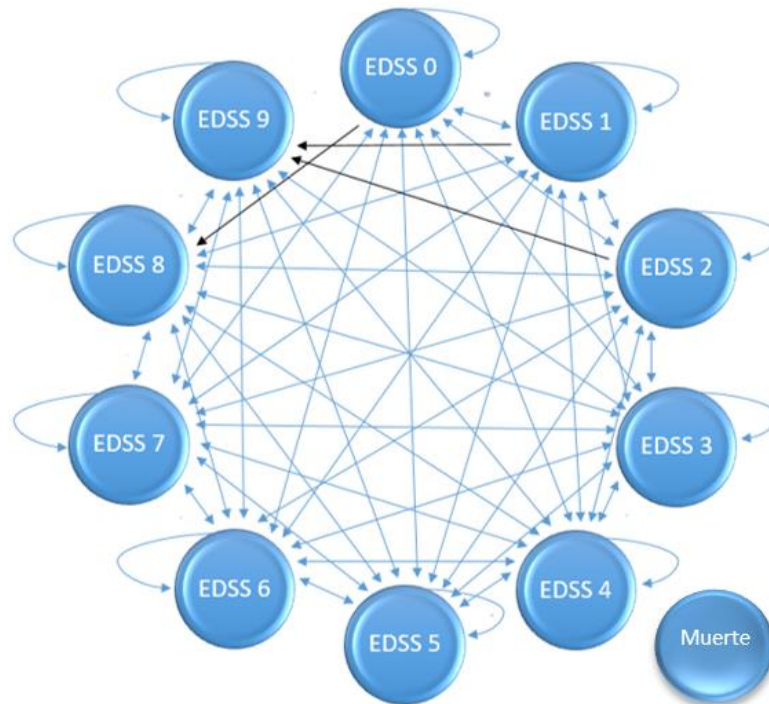
Los modelos son herramientas teóricas que permiten hacer simulaciones de realidades complejas como es el caso de los procesos sanitarios. Un ejemplo muy claro, es el estudio de temas farmacoeconómicos que conllevan una gran complejidad pues deben utilizarse datos de eficacia obtenidos de otros modelos y estimaciones relativas a práctica clínica, consumo de recursos y costos relacionados. La finalidad de estos modelos es lograr comparar la eficiencia, entendida como costos por unidad de efectividad de dos alternativas farmacológicas.

Para el presente estudio, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad cuya evolución progresa de manera aleatoria en el tiempo, es decir se comporta como un proceso estocástico, se decide utilizar un modelo de Markov tipo cadenas de Markov, dado que los valores que toman las variables son discretos y la observación de la misma se realiza en periodos de tiempo discreto. Esta metodología es ampliamente utilizada dado que ayudan a modelar eventos sanitarios complejos, en este tipo de modelo se asume que el paciente siempre se encuentra en un número finito de estados de salud (denominados estados de Markov), los cuales deben incluir todas las posibilidades existentes, es decir no puede

dejarse por fuera ningún estado posible en el cual un paciente pueda transitar, estos estados se modelan con transiciones entre los mismos con base en unas probabilidades definidas.

Los modelos son especialmente útiles para modelar patologías crónicas donde el paciente puede transitar en diferentes estados durante lapsos de tiempo. (28) Dado que la EMRR transcurre en un curso de eventos repetitivos, irreversibles y de larga duración, y que se requiere un modelo probabilístico de tipo estocástico, dada la incertidumbre que tiene

Ilustración 2. Estructura gráfica del modelo



frente a la ocurrencia de los eventos en los individuos, se considera que el modelamiento mediante el método de cadenas de Markov provee una herramienta adecuada para llegar a

conclusiones válidas que orienten las decisiones frente a los dos tratamientos analizados y su costo-utilidad. Se aplicó un modelo de Markov (Figura 2), desarrollado en Excel 2013 para analizar la relación de costo-utilidad en una cohorte simulada de 1.000 pacientes con diagnóstico de EMRR, respecto a la administración de natalizumab y alemtuzumab, en el que se incluye escala de estado de discapacidad expandida (EDSS), al igual que el estado muerte.

El modelo deberá ser ajustado al tratamiento, con datos sobre la eficacia comparativa y la seguridad de cada alternativa. La medida de efectividad a utilizar son los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

4.5.1 Probabilidades de transición

Se utilizarán matrices de transición para modelar la historia natural de la enfermedad descrita en el estudio de Reino Unido (29) con edad de inicio mayor o igual a 28 años y una transición anual como se observa en la tabla 5.

Tabla 5. Matriz de transición para los estados de discapacidad (EDSS)

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,69537	0,20294	0,07251	0,0217	0,00422	0,00137	0,00175	0,00011	0,00003	0
1	0,05826	0,69501	0,15783	0,06088	0,01638	0,00458	0,00643	0,00048	0,00013	0,00002
2	0,01586	0,12133	0,60789	0,16796	0,04458	0,01849	0,02159	0,00174	0,00052	0,00004
3	0,00594	0,0496	0,12006	0,54422	0,09109	0,05845	0,11649	0,0103	0,00355	0,0003
4	0,00165	0,02214	0,0666	0,11519	0,48935	0,10388	0,16811	0,0258	0,00671	0,00057
5	0,00052	0,00533	0,02942	0,05866	0,08736	0,48695	0,2731	0,0388	0,01883	0,00103
6	0,00012	0,00133	0,00444	0,02497	0,03069	0,0408	0,74069	0,10897	0,04377	0,00422
7	0,00001	0,00015	0,00052	0,00247	0,00727	0,00385	0,11684	0,69269	0,16061	0,01559

8	0	0,00001	0,00004	0,00029	0,00055	0,0005	0,01881	0,05574	0,9034	0,02066
9	0	0	0	0,00002	0,00004	0,00003	0,00176	0,00568	0,17414	0,81833

*Matriz de transición con edad de inicio mayor de 28 años y probabilidades de transición anuales.

Nota: Adaptado de (29)

Esta matriz se extrae del estudio de Reino Unido Risk Sharing Scheme (RSS) donde el programa incluyó a más de 5.000 pacientes con EM que iniciaron un DMT con el objetivo de medir su discapacidad anualmente y generan a través del modelamiento con Markov los datos de probabilidades de transición.(29)

El principio de la RSS es utilizar un modelo de Markov para predecir, para cada DMT por separado, el movimiento esperado de los pacientes entre la EDSS, incluye tanto el tratamiento «on» como el «off». Para el tratamiento «off» de los pacientes, el modelo utiliza una matriz de probabilidades de transición derivadas de las progresiones reales observadas en la cohorte comparador de «historia natural». En 2004, la base de datos tenía registros de más de 5.900 pacientes que abarcaban 28 años (>25.000 años acumulados) de seguimiento prospectivo.

Este modelo tuvo en cuenta pacientes en manejo con INFB o acetato de glatiramero, en EDSS menor o igual a 6,5, mayor de 18 años y 2 recaídas en los últimos 2 años. El objetivo principal del trabajo analítico fue encontrar el mejor modelo estadístico capaz de predecir la progresión de EDSS en una cohorte de historia natural basada en datos demográficos y clínicos de entrada. La característica de los pacientes reportada en este estudio refiere una proporción de mujeres del 74,2 %, edad al inicio del estudio 39,4 (9,32; 15-73); edad al

inicio de la esclerosis múltiple 30,5 (8,52; 5-68) (29), características de la cohorte, cercanas a las reportadas en el estudio colombiano (4) donde las mujeres representaron el 70,4 % de todos los pacientes diagnosticados, con una razón mujer/hombre promedio para los cinco años de 2,38 mujeres por cada hombre.

Con base en las probabilidades de transición del estudio de Palace (29) y los resultados de progresión de la discapacidad del meta-análisis de Hamidi (11), que se presentan en la Tabla 2, se realizó el cálculo de las probabilidades de transición para cada medicamento resultando lo siguiente (Tablas 6 y 7):

Tabla 6. Matriz de transición para alemtuzumab

EDS S	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,8907	0,0731	0,0261	0,0078	0,0015	0,0005	0,0006	0,0000	0,0000	0,0000
1	0,0583	0,8529	0,0568	0,0219	0,0059	0,0016	0,0023	0,0002	0,0000	0,0000
2	0,0159	0,1213	0,7710	0,0605	0,0160	0,0067	0,0078	0,0006	0,0002	0,0000
3	0,0059	0,0496	0,1201	0,7235	0,0328	0,0210	0,0419	0,0037	0,0013	0,0001
4	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,6846	0,0374	0,0605	0,0093	0,0024	0,0002
5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,6993	0,0983	0,0140	0,0068	0,0004
6	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,8411	0,0392	0,0158	0,0015
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,9365	0,0578	0,0056

8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9166	0,0074
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183

*Cálculo de los autores a partir de la tasa de progresión de alemtuzumab (11,29)

Tabla 7. Matriz de transición para natalizumab

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,8205	0,1197	0,0428	0,0128	0,0025	0,0008	0,0010	0,0001	0,0000	0,0000
1	0,0583	0,7962	0,0931	0,0359	0,0097	0,0027	0,0038	0,0003	0,0001	0,0000
2	0,0159	0,1213	0,7124	0,0991	0,0263	0,0109	0,0127	0,0010	0,0003	0,0000
3	0,0059	0,0496	0,1201	0,6591	0,0537	0,0345	0,0687	0,0061	0,0021	0,0002
4	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,6144	0,0613	0,0992	0,0152	0,0040	0,0003
5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,6230	0,1611	0,0229	0,0111	0,0006
6	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,8050	0,0643	0,0258	0,0025
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,8960	0,0948	0,0092
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9119	0,0122
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183

*Cálculo de los autores a partir de la tasa de progresión de natalizumab (11,29)

Adicionalmente para poder generar el modelo de Markov se encuentra en los estudios revisados como se distribuyen al inicio los pacientes según el EDSS:

Tabla 8. Distribución de inicio según EDSS

Variable demográfica	Valor
Distribución EDSS (%)	
EDSS 0	5,94%
EDSS 1	8,54%
EDSS 2	33,02%
EDSS 3	22,38%
EDSS 4	19,41%
EDSS 5	7,31%

EDSS 6	3,40%
EDSS 7	0%
EDSS 8	0%
EDSS 9	0%

Nota. Adaptado de (22)

Con base en esta distribución se realiza una simulación con una cohorte de 1000 pacientes de acuerdo a cada EDSS.

Las intervenciones comparadas fueron natalizumab 300 mg por vía intravenosa cada 4 semanas y alemtuzumab 12 mg en infusión IV día por 5 días en total 60mg en la primera infusión y un segundo ciclo de 12 mg/día por 3 días a los 12 meses del primer ciclo. Según los datos de CARE MS I, el 68,5% de los pacientes no necesitaron un nuevo tratamiento durante 60 meses más allá de los dos cursos iniciales, el 22,1% de los pacientes recibió un curso adicional, el 8% dos y el 1,4% tres cursos. (1)

Se revisa literatura sobre la mortalidad esperada encontrando un estudio de Noruega (30), cuyo objetivo fue investigar la supervivencia y las causas de muerte en la EM, basado en la población de 60 años en comparación con la población general, en este se estimó una tasa de mortalidad estandarizada (SMR) general de 2,7 en la EM ($p < 0,0001$). En mujeres, SMR fue 2,9 y en hombres SMR fue 2,5 ($p = 0,0009$).

Para el presente estudio se aplicó la evidencia reportada en un estudio de Reino Unido (31), donde se concluye que las tasas de mortalidad aumentan sustancialmente en las puntuaciones de EDSS de 8 o más, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 9. Porcentaje de la población que fallece anualmente, según severidad del EDSS

EDSS	Tasa de mortalidad estandarizada e IC 95%	p
4–5,5	2,02 0,98–3,71	0,21
6–6,5	3,86 2,63–5,47	0,0004
7–7,5	4,76 2,82–7,56	0,004
8–8,5	22,17 18,20–26,75	<0,0001
9–9,5	60,74 47,62–76,41	<0,0001

Nota: Adaptado de (31)

Se asumió en el modelo que todos los pacientes tienen un tratamiento previo con un DMD de primera línea, y que además no se presentaron interrupciones en el tratamiento durante el horizonte temporal de 5 años.

4.6 Costos

En Colombia no existe una guía oficial para el tratamiento de EMRR, se tiene diferentes guías de referencia a nivel mundial y se tuvo en cuenta la Guía española para el manejo de esclerosis múltiple y la validación por expertos en el tema, se incluye solo los costos médicos directos. Los costos indirectos tales como costos de no productividad, incapacidad, etc., no se consideraron en esta evaluación, dado que no se disponía de un método estandarizado o fuentes de datos para la estimación de costos indirectos.

El valor de las moléculas y su administración se basó en el valor definido por el Ministerio de Protección Social como valor máximo de recobro teniendo en cuenta que son medicamentos con valor regulado.

Los costos del tratamiento y procedimientos utilizados se basan en el estudio de Pier Alessandro Lasalvia et al. del 2020 (8), en el cual se hace una evaluación de costo efectividad de natalizumab comparado con fingolimod y en el cual reportan un análisis de costo para el manejo de la EMRR para Colombia, los cuales fueron definidos con base en validación por expertos teniendo en cuenta que en Colombia no existe una guía oficial de tratamiento. Los costos en dicho estudio fueron generados con base en el manual del Instituto de Seguros Sociales ISS 2001, con un ajuste a los valores de un 30% de acuerdo a lo definido en la guía del Instituto de evaluación de tecnologías (IETS). Teniendo en cuenta que en el estudio los costos están reportados en dólares americanos se hace la conversión con base en lo reportado por el estudio a una TRM de \$3.050.98 En este estudio se evidencia que la casi totalidad de costos son explicados por los DMD (Medicamentos modificadores de la enfermedad) aproximadamente en 97% del costo total año.

Los costos se definen acorde con los estados de discapacidad, los cuales en dicho estudio son agrupados en 3 categorías EDSS 0 -3, EDSS 3.5 a 5.5 y EDSS mayor a 5.5.

De la literatura revisada, también se halló el estudio Martin Romero 2011 en el cual se hace una evaluación de costos de la enfermedad desde la perspectiva del tercero pagador, donde se consideran todos los costos asociados al tratamiento tales como hospitalizaciones,

consultas, manejo de complicaciones. En este estudio encontraron que la casi totalidad de costo son explicados por los DMD (Medicamentos modificadores de la enfermedad). En dicho estudio se evidencia que las recaídas tienen un impacto bajo sobre los costos pues los DMD solo están indicados durante la remisión (23). Este estudio no fue tenido en cuenta en el modelo dado que no fue posible acceder a la información detallada de los costos.

En la tabla 10 se describen los servicios con su respectivo costo para la atención de pacientes con EM de acuerdo a EDSS:

Tabla 10. Definición de costos directos de atención según los estados de discapacidad

Recurso	EDDS 0-3		EDDS 3.5-5,5		EDDS >5.5	
	Frecuencia	Costo	Frecuencia	Costo	Frecuencia	Costo
Cita de Neurología	4	\$ 65.047	4	\$ 65.047	3,5	\$ 56.931
Cita de Medicina General	3,5	\$ 39.846	3,5	\$ 39.846	3,5	\$ 39.846
Cita de Oftalmología	1	\$ 16.262	1	\$ 16.262	1	\$ 16.262
Cita de Fisiatría	0,5	\$ 8.146	1,5	\$ 24.408	2	\$ 32.523
Cita de Urología	0	\$ 0	1	\$ 16.262	1	\$ 16.262
Atención medica Domiciliaria	0	\$ 0	0	\$ 0	6	\$ 97.570
Cita de Medicina Interna	0	\$ 0	1	\$ 16.262	1	\$ 16.262
Recuento completo de células sanguíneas	1	\$ 14.309	1,5	\$ 21.479	2	\$ 28.649
Niveles de transaminasas	1	\$ 11.777	1	\$ 11.777	1	\$ 11.777
Creatinina	1	\$ 8.787	1	\$ 8.787	1	\$ 8.787
Niveles de TSH	1	\$ 31.181	1	\$ 31.181	1	\$ 31.181
Electrocardiograma	1	\$ 17.726	1	\$ 17.726	1	\$ 17.726
Análisis de orina	1	\$ 4.912	3	\$ 14.767	6	\$ 29.533
Anticuerpos IGG contra Varicela Zoster	1	\$ 18.458	1	\$ 18.458	1	\$ 18.458
Radiografía de tórax	1	\$ 26.849	1	\$ 26.849	1	\$ 26.849
PPD(prueba de derivado proteico	1	\$ 6.071	1	\$ 6.071	1	\$ 6.071

purificado)						
RNM cerebral con contraste	1	\$ 746.270	1	\$ 746.270	0,5	\$ 373.135
RNM de columna con contraste	1	\$ 746.270	1	\$ 746.270	0,5	\$ 373.135
Total		\$ 1.761.910		\$ 1.827.720		\$ 1.200.957

Nota. Adaptado de (8), frecuencia anual
Referencia: Pesos colombianos

Se estimaron los costos de los eventos adversos más frecuentes para cada medicamento, tomando como referencia los costos reportados en varios artículos los cuales están detallados en la Tabla 4. (Evento adverso más relevante de cada medicamento), se estimó su impacto por año por cada molécula para incluirlos en el modelo.

4.7 Utilidades

El concepto AVAC (año de vida ajustado por la calidad) permite combinar los efectos de las intervenciones de salud sobre la cantidad y la calidad de los años de vida restantes en un solo índice. Los AVAC se calcularon multiplicando el tiempo transcurrido en un determinado estado de salud por el puntaje de utilidad asociado con él. (1)

Las utilidades son una medida de preferencia entre los estados de salud, expresados en una escala de 0 a 1 donde 0 representa la muerte y 1 la salud total.

Se evaluaron las utilidades y desutilidades según estudios internacionales consultados en la página CEA (Centro de registro para la evaluación de valor y riesgo en salud), mediante la búsqueda de palabras clave como: EQ5D, hospitalización, recaída, DMT, EDSS, esclerosis

múltiple, RRMS, escala expandida de discapacidad, alemtuzumab, natalizumab, tysabri, enfermedad modificadora, anticuerpos monoclonales, leucoencefalopatía, púrpura trombocitopénica inmune, virus JC. Adicionalmente se incluyeron las pérdidas de utilidad por cada evento adverso incluido en el modelo.

Tabla 11. Utilidades y disutilidades por cada estado de discapacidad (EDSS)

Presentación clínica EMRR	Escala de discapacidad (EDSS)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sin recaída	0,906	0,845	0,804	0,701	0,655	0,565	0,496	0,392	0,025	-0,195

Nota: Adaptado de (14)

4.8 Análisis de sensibilidad

Se realiza un análisis de sensibilidad univariado donde se tuvo en cuenta la variación del costo total frente a la tasa de progresión. La Tabla 12 muestra todas las variables utilizadas en el modelo con parámetros para el análisis de sensibilidad.

Tabla 12. Variables y valores para análisis de sensibilidad univariado

Variable	Caso base	Mínimo	Máximo
Eficacia del fármaco			
Progresión de la discapacidad, natalizumab	0,59	0,42	0,84
Progresión de la discapacidad alemtuzumab	0,36	0,16	0,74
RR muerte, EDSS 4-5,5	2,02	0,98	3,71
RR muerte, EDSS 6-6,5	3,86	2,63	5,47
RR muerte, EDSS 7-7,5	4,76	2,82	7,56
RR muerte, EDSS 8-8,5	22,17	18,2	26,75
RR muerte, EDSS 9-9,5	60,74	47,62	76,41
Probabilidad de PML, natalizumab	0,067	0.009	1.1
Costos			
Costo anual, natalizumab	62.916.324	-	-
Costo anual, alemtuzumab	115.384.305	-	-
Costo por evento enfermedad de la tiroides (Hipertiroidismo)	3.837.874	2.686.864	4.606.053
Costo por evento enfermedad de la tiroides (Hipotiroidismo)	2.785.794	1.950.408	3.343.557
Costo por evento LMP*	16.228.162	11.359.713	21.096.611
Costo por evento reacción de sitio de infusión	100.765	70.533	120.914
Utilidades			
	media	Error estándar	
Utilidad, EDSS 0	0,9060	0,0260	
Utilidad, EDSS 1	0,8450	0,0460	
Utilidad, EDSS 2	0,8040	0,0120	
Utilidad, EDSS 3	0,7010	0,0120	
Utilidad, EDSS 4	0,6550	0,0130	
Utilidad, EDSS 5	0,5650	0,0260	
Utilidad, EDSS 6	0,4960	0,0120	
Utilidad, EDSS 7	0,3920	0,0320	
Utilidad, EDSS 8	0,0250	0,0380	
Utilidad, EDSS 9	-0,1950	0,1190	

*LMP (Leucoencefalopatía multifocal progresiva); RR (Riesgo relativo)

CAPITULO 5. RESULTADOS

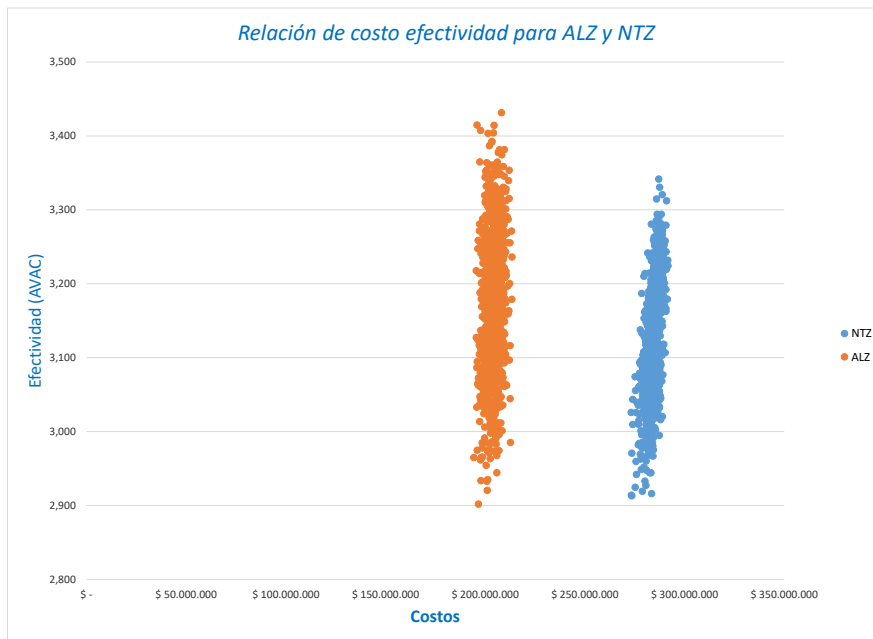
El tratamiento con natalizumab costó \$ 284.782.484 promedio paciente durante el horizonte temporal de 5 años y arrojó 3,145 AVAC, en comparación con alemtuzumab que costó \$ 204.064.847 con 3,216 AVAC. Con estos resultados alemtuzumab mostró menores costos frente al natalizumab, con un costo incremental de \$ 80.717.637 y una mayor producción de AVAC al cabo de los 5 años, siendo por lo tanto dominante frente al comparador.

Tabla 13. Presentación del análisis de costo-utilidad modelo basal

Análisis de costo-utilidad						
Medicamento	Costo promedio anual por paciente	Costo incremental	Utilidad (AVAC)	Utilidad incremental	Razón promedio de C/U	Categoría
Alemtuzumab	40.812.969		3,216		12.690.719	Dominante
Natalizumab	56.956.497	-16.143.527	3,145	0,071	18.111.221	

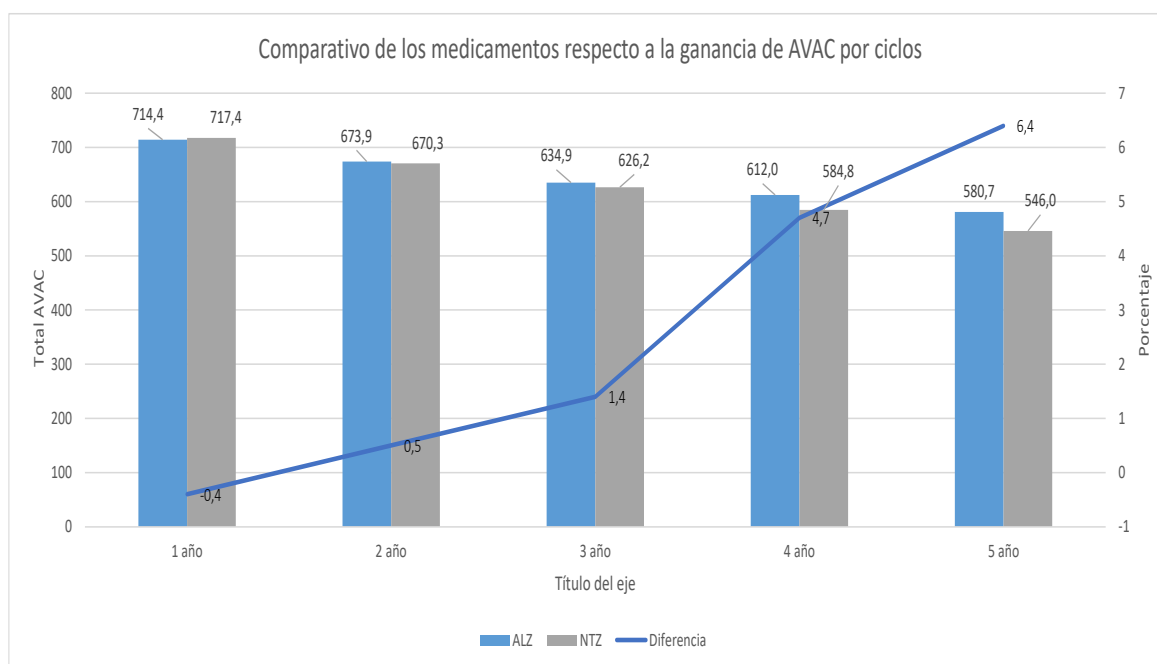
Fuente: Elaboración de autores

3. Relación de costo efectividad de los medicamentos



Se realizó un análisis comparativo de los medicamentos y las ganancias de AVAC por cada ciclo encontrando que alemtuzumab reporta mayor número de AVAC a partir del segundo año encontrando que alemtuzumab reporta mayor número de AVAC a partir del segundo año con una diferencia al cabo de 5 años de 6,4 % como se muestra en el gráfico 4.

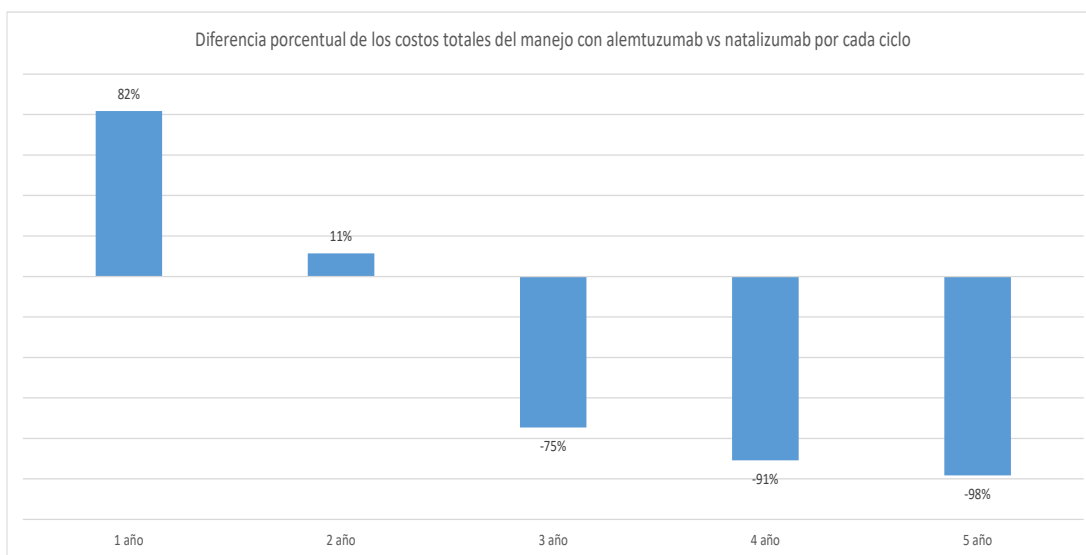
4.Comparativo respecto a la ganancia de AVAC



Al estimar la participación del costo del medicamento frente a los costos totales para el manejo de la EMRR para los 5 años, se encuentra que representan el 97% en los pacientes tratados con alemtuzumab y el 96% para natalizumab.

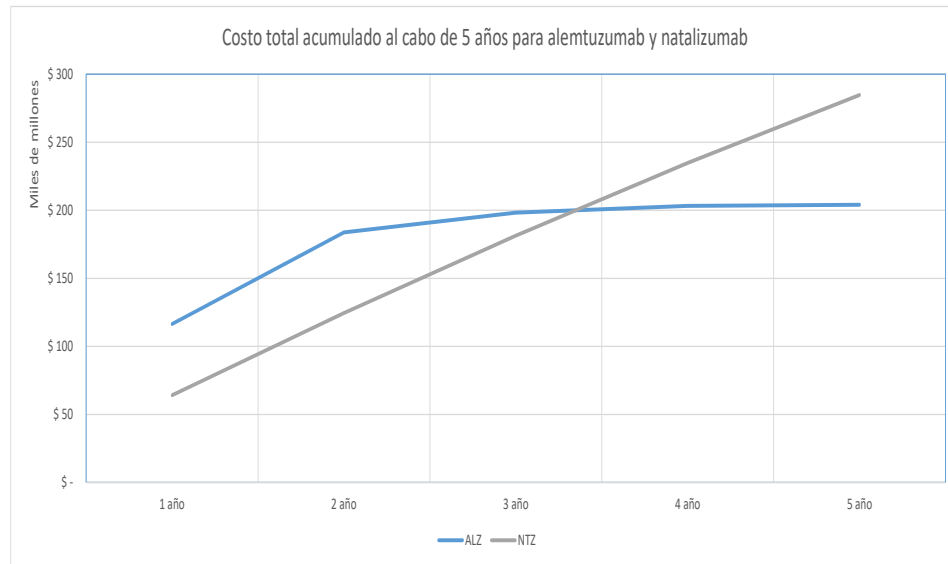
Al evaluar los costos totales del manejo de los pacientes con los 2 medicamentos por cada año se encuentra que alemtuzumab reporta mayores costos para el primer y segundo año, con una diferencia porcentual de 82% y 11% frente a natalizumab respectivamente y a partir del tercer año empieza a tener menores costos según se observa en el gráfico 5:

5. Diferencia porcentual del costo total del manejo con alemtuzumab frente a natalizumab



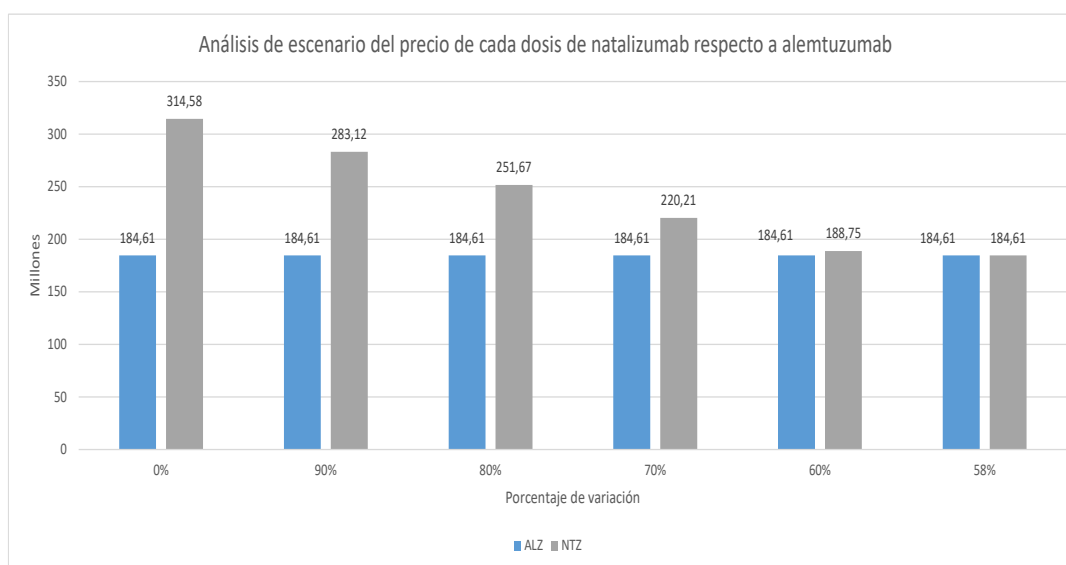
Adicionalmente se comparó la tendencia del costo total de cada medicamento por año y se evidencia que alemtuzumab es ahorrador de costo al finalizar los 5 años y el punto de corte donde los costos de ambos medicamentos se igualan es 3,3 años según se observa en el gráfico 6.

6. Costo total acumulado al cabo de 5 años para alemtuzumab y natalizumab



Se realizó un análisis de escenario donde se determina cual debería ser el costo de cada dosis de natalizumab para igualar el costo de alemtuzumab en el manejo por paciente a los 5 años y se encontró que natalizumab debería tener un precio máximo de \$3.076.914, es decir su valor debe reducirse en un 41% del valor actual.

7. Variación del precio de natalizumab respecto a alemtuzumab



También se evalúan los resultados frente a diferentes tasas de descuento que oscilan entre 0 y 12% encontrando:

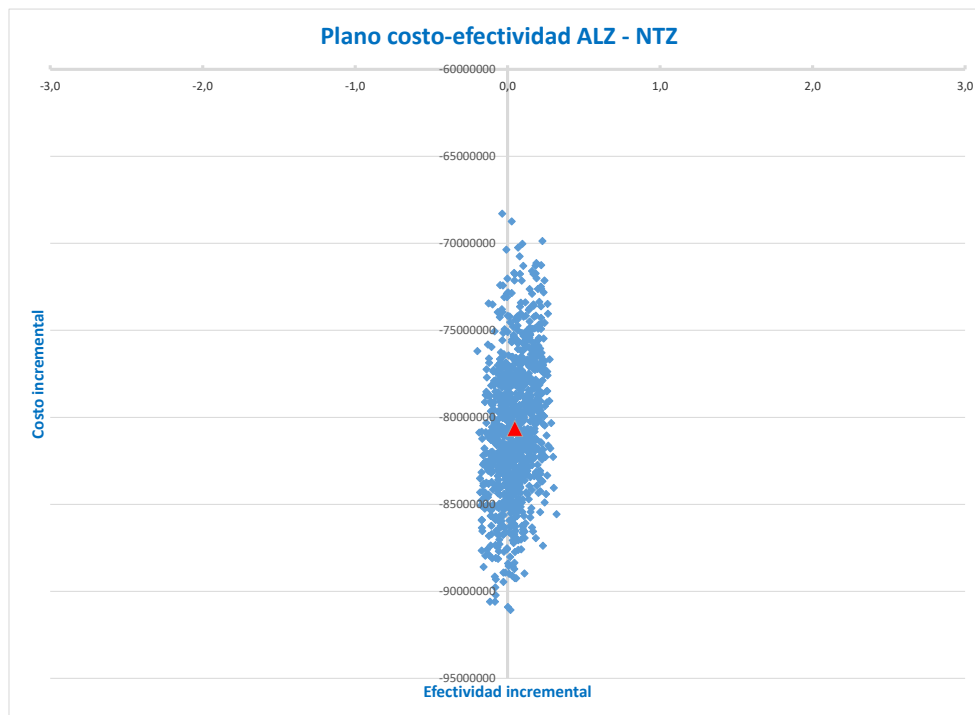
Tabla 14. Análisis de sensibilidad de acuerdo a tasa de descuento

Tasa de descuento	<u>NTZ</u>		<u>ALZ</u>		Costo Incremental	Efectividad Incremental
	Costo	Efectividad	Costo	Efectividad		
0%	\$ 312.825.632	3,452	\$ 209.873.587	3,536	-\$ 102.952.046	0,084
3,5%	\$ 292.636.260	3,231	\$ 205.730.533	3,306	-\$ 86.905.727	0,075
5%	\$ 284.782.484	3,145	\$ 204.064.847	3,216	-\$ 80.717.637	0,071
7%	\$ 274.973.490	3,037	\$ 201.937.922	3,104	-\$ 73.035.568	0,067
12%	\$ 253.344.238	2,800	\$ 197.045.389	2,857	-\$ 56.298.849	0,057

Nota. Elaboración de los autores.

Se realizó un análisis probabilístico multivariado comparando alemtuzumab con natalizumab (Figura 33), en el que se evidencia que la alternativa de alemtuzumab es dominante ya en el 66% de las 1000 iteraciones ya que presentó una efectividad mayor y menos costos, como se muestra en el plano de costo efectividad (Gráfico 8)

8. Plano de costo efectividad



CAPITULO 6. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se desarrolló un estudio de costo-utilidad comparando alemtuzumab con natalizumab en el manejo de EMRR, donde se evaluó el costo de los medicamentos con base en las recaídas y los estados de discapacidad según EDSS. Dentro del análisis se tuvo en cuenta factores que impactan el costo como eventos adversos, la mortalidad y las diferentes dosis de los medicamentos, encontrando que alemtuzumab fue dominante tanto en costos como en AVAC.

De la literatura revisada se encuentran algunos estudios que han comparado previamente la costo-utilidad de Alemtuzumab con natalizumab, dentro de estos tenemos un estudio de Austria donde se reporta que Alemtuzumab domino en los dos escenarios que evaluaron de pacientes con tratamiento previo y sin tratamiento previo, tanto en costos como en AVAC frente a varios comparadores entre los que se incluyó el Natalizumab evidenciando que para pacientes sin tratamiento previo el alemtuzumab se asocia con costos de € 132.663 y 5,25 AVAC en un horizonte temporal de 10 años mientras que el natalizumab reporta costos de € 247.758 euros y 4,40 AVAC.(1).

El estudio de costo-utilidad de Irán del año 2018 igualmente presenta una comparación de estas 2 moléculas desde la perspectiva social y del servicio nacional de salud, reportando que Alemtuzumab domina la otra alternativa generando costos totales que se estimaron en

USD \$ 147,417 y USD \$ 150,579 para alemtuzumab y natalizumab, respectivamente, durante 20 años por paciente. Los años de vida ajustados por calidad con descuento se estimaron en 7,07 y 6,05 para cada uno. (13)

Otro estudio en los estados unidos evaluó la costo-utilidad de alemtuzumab con diferentes moléculas dentro de las cuales también está el natalizumab, en este estudio reportan que alemtuzumab dominó los comparadores con AVAC de 8,9 y costos totales de USD \$ 421.996 en comparación con natalizumab que reporta AVAC de 8,4 y costos de USD \$ 1.048.599 en un horizonte temporal de 20 años. (33)

Resultados similares fueron reportados por un estudio en países bajos a través de un análisis de minimización de costos desde la perspectiva de atención medica holandesa, en un horizonte temporal de 5 años donde concluyen que alemtuzumab resulta en ahorros de costos en comparación con natalizumab cuyos costos totales descontados por paciente para alemtuzumab fueron de € 79.717 y natalizumab con € 122.238, lo que resultó en ahorros de costos de € 42.522 para alemtuzumab en comparación con natalizumab. (15)

Los resultados presentados en este estudio son consistentes con este último estudio donde además se plantea un análisis de escenario de equilibrio donde encuentran que alemtuzumab y natalizumab alcanzarían los mismos costos a los 5 años si los pacientes con

alemtuzumab recibieran un promedio de 4,6 cursos, lo que significaría que todos los pacientes reciben cuatro cursos y el 60% recibe un quinto curso adicional.

Los factores claves de este modelo son los costos de adquisición del medicamento y el hecho de que hay una importante proporción de pacientes que no requieren cursos adicionales con alemtuzumab para el tercer cuarto y quinto año, frente a natalizumab que requiere aplicaciones permanentes durante todo el lapso del tratamiento.

De los estudios revisados la mayoría se centraron en los costos médicos directos y solo uno de ellos incluyó costos indirectos desde la perspectiva social, justificado en que esta enfermedad genera impacto en la productividad del trabajador y en los costos no médicos. En Colombia, Romero describe los costos del manejo de la EM incluyendo los costos de pensión por invalidez e incapacidades, sin incluir las pérdidas de ingresos por reducción de la actividad laboral de pacientes y cuidadores, concluyendo que los costos indirectos representan una proporción estrecha frente a los costos totales para las fases 1 a 3 variando de 4% en la fase 1 (0 – 2,5) y máximo 4,8% en la fase 3 (6 -7,5), sin embargo para la fase 4 (EDSS 8-9,5) reportó un valor de 39,1% , esto dado por efecto de la reducción del costo de los medicamentos en esta fase. Sin embargo en el presente estudio no se incluyeron estos datos, ya que los medicamentos modificadores de la enfermedad, explican el 91,5% promedio de los costos de las fases 1, 2 y 3 de la EM (23). Estos estudios generan

diversidad de resultados que pueden explicarse principalmente por los precios de adquisición de los medicamentos, que pueden alterar los resultados pues los costos locales varían de un país a otro.

Una de las fortalezas del presente estudio fue contar con meta análisis y revisiones sistemáticas recientes que permitieron tener datos con validez previa para incluir dentro de los parámetro del modelo respecto a la eficacia de las moléculas de interés medidas en tasas anualizadas de recaídas y progresión de la enfermedad en EDSS , adicional a esto los costos de atención se extrajeron de un estudio previo realizado en Colombia en el que se caracterizaron por fases los costos directos de atención en salud, los costos directos de otros medicamentos para nuestro contexto, en el cual se revisaron datos de hospitales y encuestas a pacientes desde la perspectiva del tercer pagados en pesos colombianos y a valores constantes del 2008.(23)

Es importante aclarar que este estudio presenta algunas limitaciones como:

- No uso de costos indirectos: solo se tuvo en cuenta los costos directos del manejo de la enfermedad y el coste del medicamento pues el objeto del presente estudio no tenía en su alcance costos de discapacidad, perdidas laborales etc.
- No se hacen análisis de suspensión o interrupción de tratamientos: se asume que todos los pacientes mantienen el uso de los medicamentos por el periodo del estudio

(5 años) dado que no se tiene información disponible sobre porcentajes e interrupción de las moléculas.

- No existen estudios cabeza a cabeza de las dos moléculas que permita estimar eficacia en forma directa: de la literatura revisada no existen estudios clínicos controlados aleatorizados donde se compare directamente la efectividad de alemtuzumab con natalizumab por lo cual se toma la eficacia de las moléculas de forma indirecta
- No se tuvo en cuenta para la transición entre estados de EDDS factores adicionales como el tiempo en cada estado y las transiciones previas al estado actual.
- Dada la lenta evolución de la enfermedad el horizonte temporal de 5 años puede ser corto, de acuerdo a los estudios de la historia natural de la enfermedad se estima que un 50% de los pacientes con EMRR pasaran a una forma secundaria progresiva en 10 años y 80% en 20 años, sin embargo la mayoría de estudios clínicos revisados para las 2 moléculas tienen horizontes temporales entre 2 y 3 años.
- Otra limitación corresponde al hecho de utilizar un meta-análisis en red para modelar el caso base respecto a la tasa de progresión de la discapacidad de los medicamentos, siendo una metodología de reciente uso y que puede generar incertidumbre, ya que la calidad de los resultados depende de la calidad de la evidencia con la cual se alimentó el análisis (37). Sin embargo, los meta-análisis en red permiten obtener estimaciones de los efectos relativos de las intervenciones a

través de comparaciones directas e indirectas que tienen en cuenta la red completa de los estudios disponibles (36), y se podría evaluar una clasificación de los diferentes tratamientos para así determinar la probabilidad de ser el mejor o más efectivo (38).

En Colombia no hay estudios previos que comparen estas 2 moléculas en el tratamiento de EMRR, por lo cual el presente documento proporciona información relevante que ayude en la toma de decisiones al respecto.

CAPITULO 7. CONCLUSIÓN

Con base en lo anterior este estudio concluye que alemtuzumab domina la alternativa de natalizumab, pues genera un menor costo en el horizonte temporal de 5 años de \$ 80.717.637 promedio por paciente y en términos de AVAC genera 0,07 AVAC, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

REFERENCIAS

1. Walter E, Berger T, Bajer-Kornek B, Deisenhammer F. 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 Mar; 22(3):226–37.
2. Antigüedad A, Avendaño C, Casanova B, Coret F, et al. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Abril 2015,
3. Miltenburger C, Kobelt G. Quality of life and cost of multiple sclerosis. *Clin. Neurol and Neurosur.* 2002; 104 (3) ,372–5.
4. Jiménez C, Zarco L, Castañeda C, Otálora M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb* 2015, 31(4); 385–90.
5. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of Multiple Sclerosis. *Clin Neurol and Neurosur.* 2010; 112(5):365–85.
6. Horga A, Tintore M. Natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia (english edition)*. 2011; 26(6):357–68.
7. Cubillos Turriago L, Alfonso Sierra E. Análisis descriptivo preliminar de los recobros en el Sistema General de seguridad Social en Salud. *PARS* 2007.
8. Lasalvia P, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Cuestas JA, Rosselli D. Cost-

- effectiveness of natalizumab compared with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis treatment in Colombia. *Value Health*. 2020; 23:13–8.
9. Comisión nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos. Circular 03 de 2013.
 10. Gaviria A, Davila C, Quiroga B. Seguimiento a recobros No Pos régimen contributivo, resultados 2014 y 2015. MPS 2016.
 11. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs used for multiple sclerosis. *J of Clin Medi Res*. 2018, 10(2); 88–105.
 12. Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *J of Multiple Scler and Related Disorders*. 2018 Oct; 25:322–8.
 13. Taheri S, Sahraian MA, Yousefi N. Cost-effectiveness of alemtuzumab and natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis treatment in Iran: decision analysis based on an indirect comparison. *J of Med Econ*. 2019; 22(1):71–84.
 14. Hettle R, Harty G, Wong SL. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *J of Med Econ*. 2018; 21(7):676–86.
 15. Piena MA, Heisen M, Wormhoudt LW, Wingerden J van, Frequin STFM, Uitdehaag BMJ. Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and

- natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands. *J of Med Econ*. 2018; 21(10):968–76.
16. Wang L, Qi C-H, Zhong R, Yuan C, Zhong Q-Y. Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb; 97(8):e9908.
 17. Chirikov V, Ma I, Joshi N, Patel D, Smith A, Giambrone C, et al. Cost-effectiveness of alemtuzumab in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States and societal spillover effects. *Value in Health*. 2017; 20(9):A722.
 18. Smith A, Hashemi L, Ma I. Cost-utility analysis of alemtuzumab versus natalizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Us payer perspective. *Value in Health*. 2016; 19(7):A431.
 19. Pastor Quirós L, Ugalde R. Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta 1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, tratados en la caja costarricense del seguro social. *Glob & Reg Health Technology Assessment*. 2019; 20:1–17.
 20. Kim H, Lee E-J, Kim SK, Kim K-K, Lim Y-M. Efficacy and safety of alemtuzumab in Korean multiple sclerosis patients. *Mult Sclerosis Related Disorder*. 2019 May; 30:247–51.
 21. Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, Balcer LJ, Galetta S, Makh S, et al. Outcomes of

- natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol.* 2019 Jun; 19(1):116.
22. Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ.* 2017; 20:962–73.
 23. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. *Value in Health.* 2011; 14(5):S48–50.
 24. Loza C, Castillo - Portilla M, Rojas JL, Huayanay L. Principios básicos y alcances metodológicos de las evaluaciones económicas en salud. *Rev Peruana de Med Experimental y Salud Publica.* 2011; 28(3):518–27.
 25. Claflin SB, Broadley S, Taylor B V. The effect of disease modifying therapies on disability progression in multiple sclerosis: A systematic overview of meta-analyses. *Frontiers in Neurology.* 2019; 10(JAN).
 26. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJ of Medicine.* 2006.
 27. Alasdair J. Coles, Jeffrey A. Cohen, Edward J. Fox, Gavin Giovannoni, Hans-Peter Hartung, Eva Havrdova, Sven Schippling, Krzysztof W. Selmaj, Anthony

- Traboulsee, D. Alastair S. Compston, David H. Margolin, Karthinathan Thangavelu, Madalina C. Chiriac, Da DLA. Alemtuzumab CARE-MS II 5-years follow-up: efficacy and safety finding. *American Academy of Neurology*. 2017; 89:1117–1126.
28. Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farmacia Hospitalaria*. 2000; 24(4):241–7.
29. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014 Jan 1;4(1):e004073.
30. Bøe Lunde HM, Assmus J, Myhr K-M, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J of Neurol, Neurosur and Psychiatry*. 2017; 88(8):621–5.
31. Harding K, Anderson V, Williams O, Willis M, Butterworth S, Tallantyre E, et al. A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. *Mult Sclerosis Related Disorder*. 2018; 25:186–91.
32. Wenqing S, Anuraag K, Colin V, Baris D, Sujata S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J of Med Econ*. 2016; 19(7), 718–27.
33. Chirikov V, Ma I, Joshi N, Patel D, Smith A, Giambrone C, et al. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States. *Value Health*. 2019; Feb; 22(2) ,168-76}

34. Fogarty, E., Schmitz, S., Tubridy, N., Walsh, C., & Barry, M. (2016). Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, 23–30.