



Evaluación económica de intervenciones sanitarias en esclerosis múltiple. Aplicación e interpretación a partir de estudios publicados de natalizumab

CASADO MA¹, ECHAVE M¹, RUIZ L², OYAGÜEZ I¹

¹Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Pozuelo de Alarcón ²Biogen, Madrid, Spain

Resumen

Objetivos: La esclerosis múltiple representa la principal causa de discapacidad neurológica de origen no traumático, en pacientes adultos jóvenes. Los tratamientos utilizados en esclerosis múltiple pueden modificar la historia natural de la enfermedad, pero tienen un elevado impacto económico.

Este trabajo pretende que los neurólogos especialistas en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple adquieran los conocimientos necesarios para efectuar una revisión crítica de estudios de evaluación económica.

Métodos: Se realizó una revisión de los conceptos fundamentales sobre Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias y las principales herramientas farmacoeconómicas de soporte a la toma de decisiones y selección de medicamentos, tomando como ejemplo evaluaciones económicas publicadas de natalizumab, indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) muy activa.

Resultados: Las evaluaciones económicas publicadas de natalizumab, aplican las bases metodológicas de la Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias, para determinar, mediante diversas técnicas farmacoeconómicas, la eficiencia de natalizumab como tratamiento de la EMRR.

Conclusiones: Es necesaria la implicación de los especialistas en neurología en la realización de estudios de evaluación económica con suficiente calidad metodológica, que permitan demostrar la eficiencia o el balance entre los costes invertidos y los resultados en salud obtenidos (a corto y largo plazo) con los tratamientos indicados en esclerosis múltiple.

Palabras clave: Farmacoeconomía, Precio Basado en el Valor, Esclerosis Múltiple, Análisis Coste-Efectividad, Natalizumab.

Abstract

Objectives: Multiple sclerosis represents the main cause of neurological disability with non-traumatic origin in young adult patients. Treatments used in multiple sclerosis can change the natural progress of the disease but they have high economic impact.

This paper intends that neurologists specialized in the treatment of patients with multiple sclerosis acquire the necessary knowledge to carry out a critical review of economic assessment studies.

Methods: A review of the key ideas about Economic Assessment of Health Intervention and the main pharmacoeconomic tools supporting decision-making and drug selection was performed. Published economic assessment of natalizumab was taken as an example, which is used as a disease modifying treatment in monotherapy for very active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Results: The published economic assessments of natalizumab, make use of the methodological basis of the Economic Assessment of Health Interventions to determine, through a variety of pharmacoeconomic techniques, the efficiency of natalizumab as treatment used for RRMS.

Conclusions: Specialists in neurology have to be involved in conducting economic assessment studies with enough methodological quality in order to demonstrate the efficiency or the balance between the costs invested and the results obtained in health (short and long term) with the treatments used for multiple sclerosis.

Key words: Pharmacoeconomics, Value-Based Pricing, Multiple Sclerosis, Cost-effectiveness Analysis, Natalizumab.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple representa la principal causa de discapacidad neurológica de origen no traumático, en pacientes adultos jóvenes. Los tratamientos utilizados en esclerosis múltiple pueden modificar la historia natural de la enfermedad, pero tienen un elevado impacto económico.

Este artículo revisa los conceptos fundamentales sobre evaluación económica de intervenciones sanitarias y las principales herramientas farmacoeconómicas de soporte a la toma de decisiones y selección de medicamentos, con el objetivo de que los neurólogos especialistas en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple adquieran los conocimientos necesarios para efectuar una revisión crítica de estos estudios, tomando como ejemplo evaluaciones económicas publicadas de natalizumab, indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa.

DESARROLLO

¿Para qué sirven los estudios de evaluación económica de intervenciones sanitarias?

El concepto de precio basado en el valor y de eficiencia.

La evaluación económica (EE) aplicada a intervenciones sanitarias comparte con otras disciplinas económicas el axioma fundamental de que los recursos resultan siempre insuficientes, ante una demanda sanitaria ilimitada de los pacientes y sus cuidadores¹. Así, el incremento y auge de intervenciones sanitarias innovadoras, asociadas a mejoras de la eficacia y seguridad respecto a los tratamientos disponibles, pero con un mayor impacto presupuestario en la mayoría

Autor para correspondencia

Itziar Oyagüez
 Pharmacoeconomics & Outcomes
 Research Iberia
 Paseo Joaquín Rodrigo 4- I
 Pozuelo de Alarcón, 28224
 Tfno: 91 715 91 47 / Fax: 91 715 94 69
 e-mail: ioyaguez@porib.com



de los casos, ha generado un incremento del gasto sanitario global². La crisis económica y financiera internacional de los últimos años, especialmente en nuestro país, ha derivado en la adopción de diversas medidas, con la intención teórica de asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario público.

En este sentido, las intervenciones sanitarias y, más concretamente los medicamentos, deberían fijar su precio de adquisición en función del valor que aportasen a los sistemas de salud, a los pacientes y a la sociedad en su conjunto³. Algunos países de nuestro entorno ya utilizan las evaluaciones económicas como herramientas clave en el proceso de financiación pública de medicamentos. Sin embargo, los criterios o umbrales para categorizar como eficiente a una intervención sanitaria, no son homogéneos entre las diferentes agencias y/o Autoridades Sanitarias.

España está avanzando tímidamente en este proceso. Así, en el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, la modificación del artículo 89 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, establece como uno de los criterios para incluir medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud, el “valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad” y la “racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud”⁴.

Las técnicas de EE permiten estimar la eficiencia de los tratamientos, facilitando la elección de intervenciones alternativas en función de los recursos disponibles, resultando una herramienta útil para priorizar la asignación de los recursos existentes⁵. Se define como intervención eficiente aquella en la que los costes de la terapia evaluada están “compensados” por los resultados en salud potenciales a corto y largo plazo derivados de su utilización. Se debe añadir, que una intervención puede ser eficiente para tratar una determinada enfer-

medad, en un grupo concreto de pacientes, en comparación con otras alternativas disponibles, pero que no lo sea para tratar otra patología, en otra población, cuando se compare frente a otras opciones terapéuticas disponibles, o bien sus resultados no ser extrapolables a la práctica clínica habitual.

La interpretación de los resultados de las EE, con objeto de determinar si la adopción de una alternativa tiene un coste adicional razonable en función del incremento de eficacia o efectividad que produce en los pacientes, requiere la identificación de un criterio o umbral de eficiencia que establezca cuál es el coste máximo que la sociedad o sus individuos están dispuestos a pagar por cada unidad de efectividad adicional lograda con una terapia frente a otras. En algunos casos, este umbral no es resultado de una decisión social o sanitaria, si no que se establece de forma arbitraria por el uso continuado de los expertos en publicaciones científicas de prestigio⁶.

En cualquier caso, la toma de decisiones además de los resultados de las EE, debería considerar otros criterios fundamentales tales como la relevancia social de las enfermedades, el grado de innovación de la intervención, el número de pacientes afectados, las decisiones individuales médico-paciente, la calidad de vida relacionada con la salud, las preferencias y expectativas del paciente, el impacto presupuestario de la adopción de la nueva alternativa y los principios de justicia y equidad.

La esclerosis múltiple (EM) representa la principal causa de discapacidad neurológica de origen no traumático, en pacientes adultos jóvenes⁷. El arsenal terapéutico disponible, que tiene como objetivo retrasar o detener la progresión de la discapacidad, disminuir la severidad y frecuencia de brotes y manejar de forma adecuada los síntomas de la enfermedad, está en continua evolución.

Recientemente se han incorporado nuevas alternativas orales e inyectables para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), siendo las terapias actualmente disponibles: interferón- β 1a IM (Avonex[®]), interferón- β 1a SC (Rebif[®]), interferón- β 1b (Betaseron[®] y Extavia[®]), peginterferón- β 1a (Plegridy[®]),

acetato de glatirámico (Copaxone®), dimetilfulmarato (Tecfidera®), teriflunomida (Aubagio®), fingolimod (Gilenya®), natalizumab (Tysabri®), alemtuzumab (Lemtrada®) y daclizumab (Zinbryta®)^{8,9,10,11}.

¿Cómo combinamos datos de resultados en salud y de costes para obtener información sobre la eficiencia de los tratamientos?

Los elementos característicos en la EE de intervenciones sanitarias son los resultados, efectos, beneficios o consecuencias de la intervención sobre la salud de los individuos; y el consumo de recursos sanitarios y no sanitarios y los costes derivados de ellos^{12,13}. Por tanto, se puede definir una EE como la identificación, medida, valoración y comparación del impacto de las diferentes alternativas terapéuticas evaluadas integrando sus costes y sus resultados en la salud de los pacientes.

A lo largo de este artículo, se definen los conceptos básicos de la EE de intervenciones sanitarias y se revisan, utilizando como ejemplo ilustrativo, los análisis coste-efectividad o coste-utilidad publicados hasta el momento con natalizumab¹⁴⁻²³, indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en EMRR (Tabla 1 y 2)²⁴.

Importancia de los resultados en salud aportados por el tratamiento

Los resultados de las intervenciones sanitarias pueden medirse a partir de variables intermedias o subrogadas o bien mediante variables finales⁵. En la actualidad existe un amplio consenso en el ámbito de la EE sobre la conveniencia de la utilización de variables finales, principalmente basadas en la supervivencia, como los años de vida ganados, ya que resultan más útiles para los agentes decisores en la fijación de prioridades en política sanitaria a largo plazo²⁵.

Los parámetros empleados para determinar la eficacia de los tratamientos en EM se refieren a medidas relacionadas con la reducción del número de brotes, así como de la progresión del nivel de discapacidad experimentado por los pacientes.

Un 85% de los pacientes presenta una forma de EM, denominada EM remitente recurrente

(EMRR), en la que la desmielinización coincide con la aparición de brotes o recidivas periódicas²⁶. Aunque en primera instancia, la discapacidad característica de la EM no se debe directamente a los efectos de los brotes o de las lesiones; las tasas de brotes elevadas, los intervalos más cortos entre brotes, y el desarrollo de un mayor número y volumen de lesiones se asocian a mayor riesgo de discapacidad a largo plazo^{27,28}. La medida de discapacidad se establece habitualmente mediante la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), una escala de 10 puntos que mide diferentes áreas de discapacidad funcional o capacidad de deambulación²⁹.

El carácter discapacitante de la EMRR, tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Este impacto es más evidente a medida que la discapacidad progresa por el aumento del deterioro físico y cognitivo³⁰, con importante influencia en el funcionamiento personal, laboral y social del paciente³¹. Este punto contribuye al interés de incluir parámetros de calidad de vida en las EE de intervenciones terapéuticas para la EM.

El coste del tratamiento, de los brotes y de la progresión de la enfermedad como factores adicionales a considerar

El coste es el valor de los recursos empleados en la prestación de un servicio o intervención sanitaria. Dicho coste, procede del producto entre la cantidad total de cada recurso consumido y el valor unitario del recurso utilizado³². Se considera coste de oportunidad al valor que se pierde por renunciar a la mejor alternativa disponible durante la toma de decisiones, como consecuencia de la limitación de recursos³³.

No existe un claro consenso sobre la clasificación de costes más apropiada. Sin embargo, diversos autores han propuesto una diferenciación en función de dos elementos: la dirección de los costes (directos e indirectos), y el entorno en el que se dan (sanitarios y no sanitarios)^{32,33}.

En la estimación de los costes, los recursos considerados deben reflejar lo que ocurre en la práctica clínica habitual en términos de cantidad y tipo de recurso utilizado. El consumo se

TABLA 1

RESUMEN DE LOS ANÁLISIS DE NATALIZUMAB FRENTE A OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS.
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

Primer autor año	Perspectiva País	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Tasa de descuento	Comparadores	Origen datos Población	Tipos de costes	Resultados en salud
O'Day 2015 ²²	Tercer pagador Suecia	ACE	2 años	No	Natalizumab Fingolimod	Ensayos clínicos pivotaes fase III (AFFIRM y FREEDOMS) Pacientes con EM de rápida evolución y todos los pacientes con EM	Directos: • Farmacológicos • Administración • Monitorización • Manejo de brotes	Coste incremental por brote evitado
O'Day 2011 ¹⁴	Tercer pagador EEUU	ACE	2 años	No	Natalizumab Fingolimod	Ensayos clínicos pivotaes fase III (AFFIRM y FREEDOMS) Pacientes con EM, en primera línea de tratamiento	Directos: • Farmacológicos • Administración • Monitorización	Tasa de brotes
Bakhshai 2010 ²¹	Tercer pagador EEUU	ACE	2 años	No	Natalizumab Interferon-β-1a (IM y SC) Interferon-β-1b Acetato de glatiramero	Datos combinados de 5 ensayos clínicos	Directos: • Farmacológicos • Administración • Manejo de EM	Tasa de brotes
Chiao 2009 ¹⁷	Tercer pagador EEUU	ACE	2 años	No	Natalizumab Interferon-β-1a (IM y SC) Interferon-β-1b Acetato de glatiramero	Ensayos clínicos fase III Pacientes con EM	Directos: • Farmacológicos • Administración • Monitorización • Manejo de brotes	Tasa de brotes
Earnshaw 2009 ¹⁶	Tercer pagador y Sociedad EEUU	Modelo de Markov. Ciclos de 1 mes	Lifetime	3% anual sobre costes y beneficios	Natalizumab Acetato de glatiramero Cuidado estándar	Ensayos clínicos Pacientes con EMRR	Directos: • Farmacológicos • Administración • Manejo de EM • Manejo de AA • Indirectos	Años libres de brotes Años en EDSS <5,5 Años de vida Años de vida ajustados por calidad
Gani 2008 ²⁰	Sociedad Reino Unido	Modelo de Markov. Ciclos de 1 año	30 años	3,5% sobre costes y beneficios	Natalizumab Interferon-β Acetato de glatiramero Cuidado estándar	Ensayo clínico pivotal fase III (AFFIRM) para natalizumab Revisión Cochrane para interferon-β y ensayo pivotal de registro para acetato glatiramero Pacientes con EMRR, altamente activos	Directos: • Farmacológicos • Administración • Manejo de AA • Manejo de EM por nivel EDSS Indirectos	Años de vida ajustados por calidad
Kobelt 2008 ¹⁸	Sociedad Suecia	Modelo de Markov. Ciclos de 3 meses	20 años	3% anual sobre costes y beneficios	Natalizumab FME	Ensayo clínico pivotal fase III (AFFIRM) para natalizumab Registro de EM de Estocolmo para FME Pacientes con EM	Directos: • Farmacológicos • Manejo de EM por nivel EDSS • Cuidados informales • No sanitarios asumidos por paciente (sillas, reformas, adaptaciones de hogar, coche, etc) Indirectos: • Aplicables a <65 años	Años de vida ajustados por calidad

AA: Acontecimientos Adversos; ACE: Análisis coste-efectividad; AVAC: año de vida ajustado por calidad; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EEUU: Estados Unidos; EM: Esclerosis múltiple; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; FME: fármacos modificadores de la enfermedad; IM: intramuscular; NA: no aplicable; SC: subcutáneo

Fuente: Elaboración propia a partir de publicaciones individuales.

TABLA 2

RESUMEN DE LOS ANÁLISIS DE NATALIZUMAB FRENTE A OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Primer autor año	Costes (año coste)	Resultados en salud	Relación costes/resultados en salud Umbral eficiencia del autor
O'Day 2015 ²²	<p>Todos los pacientes Coste total por paciente (Kr, año no especificado):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 44.324 Kr con natalizumab · 440.463 \$ con fingolimod <p>Pacientes con EM de rápida evolución Coste total por paciente (Kr, año no especificado):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 447.637 Kr con natalizumab · 449.502 Kr con fingolimod 	<p>Nº de brotes evitados en 2 años, por paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 0,74 con natalizumab · 0,59 con fingolimod 	<p>Coste incremental por brote evitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 25.448 Kr con natalizumab respecto a fingolimod · Umbral eficiencia: NA
O'Day 2011 ¹⁴	<p>Coste total por paciente (\$ 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 86.461 \$ con natalizumab · 98.748 \$ con fingolimod 	<p>Nº de brotes evitados en 2 años, por paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 0,74 con natalizumab · 0,59 con fingolimod 	<p>Coste por brote evitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 117.164 \$ con natalizumab · 168.754 \$ con fingolimod · Umbral eficiencia: NA
Bakhshai 2010 ²¹	<p>Coste total (\$ año no especificado)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Datos detallados no disponibles 	<p>Nº de brotes evitados en 2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Datos detallados no disponibles 	<p>Coste por brote evitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 23.029 \$ por brote evitado con natalizumab vs interferon-β-1a IM · 24.452 \$ por brote evitado con natalizumab vs interferon-β-1b · 20.671 \$ por brote evitado con natalizumab vs acetato de glatirameró · 20.403 \$ por brote evitado con natalizumab vs interferon-β-1a SC · Umbral eficiencia: NA
Chiao 2009 ¹⁷	<p>Coste total por paciente (\$ 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 72.120 \$ con natalizumab · 56.790 \$ con interferon-β-1a IM · 56.773 \$ con intereferon-β-1b · 57.180 \$ con acetato de glatirameró · 58.538 \$ con interferon-β-1a SC 	<p>Nº de brotes evitados en 2 años, por paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 1,27 con natalizumab · 0,61 con interferon-β-1a IM · 0,65 con intereferon-β-1b · 0,55 con acetato de glatirameró · 0,61 con interferon-β-1a SC 	<p>Coste por brote evitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 23.029 \$ por brote evitado con natalizumab vs interferon-β-1a IM · 24.452 \$ por brote evitado con natalizumab vs interferon-β-1b · 20.671 \$ por brote evitado con natalizumab vs acetato de glatirameró · 20.403 \$ por brote evitado con natalizumab vs interferon-β-1a SC · Umbral eficiencia: NA
Earnshaw 2009 ¹⁶	<p>Coste total por paciente, perspectiva pagador (\$ 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 422.208 \$ con natalizumab · 408.000 \$ con acetato de glatirameró · 341.436 € con cuidado estándar <p>Coste total por paciente, perspectiva sociedad (\$ 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 1.130.690 \$ con natalizumab · 1.106.218 \$ con acetato de glatirameró · 1.162.540 € con cuidado estándar 	<p>AVACs:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 9,271 con natalizumab · 9,272 con acetato de glatirameró · 9,137 con cuidado estándar 	<p>Coste por AVAC adicional (perspectiva pagador)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 496.222 \$ por AVAC adicional con acetato de glatirameró vs cuidado estándar · 606.228 \$ por AVAC adicional con natalizumab vs cuidado estándar <p>Coste por AVAC adicional (perspectiva sociedad)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Natalizumab dominante sobre cuidado estándar · Acetato de glatirameró dominante sobre cuidado estándar
Gani 2008 ²⁰	<p>Coste total (£ 2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 449.500 £ con natalizumab · 445.200 £ con interferon-β · 444.800 £ con acetato de glatirameró · 427.100 £ con cuidado estándar 	<p>AVACs:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 7,4 con natalizumab · 5,5 con interferon-β · 5,1 con acetato de glatirameró · 4,7 con cuidado estándar 	<p>Coste por AVAC adicional:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 2.300 £ por AVAC adicional con natalizumab vs interferon-β · 2.000 £ por AVAC adicional con natalizumab vs acetato glatirameró · 8.200 £ por AVAC adicional con natalizumab vs cuidado estándar · Umbral eficiencia: 36.000 £/AVAC adicional
Kobelt 2008 ¹⁸	<p>Coste total (€ 2005):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 609.850 € con natalizumab · 613.680 € con FME 	<p>AVACs:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 9,33 con natalizumab · 8,99 con FME 	<p>Coste por AVAC adicional con natalizumab vs FME:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Natalizumab dominante sobre FME · Umbral eficiencia: 50.000 €/AVAC adicional

AVAC: año de vida ajustado por calidad; FME: fármacos modificadores de la enfermedad; IM: intramuscular; NA: no aplicable; SC: subcutáneo

Fuente: Elaboración propia a partir de publicaciones individuales.



puede estimar: a) empleando estudios prospectivos o retrospectivos; b) estimando el valor a partir de estudios de coste de la enfermedad publicados; y c) mediante métodos de consenso con paneles de expertos.

Además de los costes correspondientes a los recursos empleados, en las EE es necesario considerar también los costes potencialmente evitados con la implementación de la tecnología o intervención (alta hospitalaria anticipada, complicaciones menores, etc.), o los costes adicionales que se producen debidos a ésta (costes asociados con el manejo de reacciones adversas).

Los costes unitarios de los recursos (coste de un día de tratamiento farmacológico, de una prueba diagnóstica, de un día de estancia hospitalaria, etc.) se obtienen generalmente de bases de datos de costes sanitarios, de tarifas de hospitales y servicios regionales de salud, o se estiman de datos publicados en la literatura científica.

El coste total estimado debe considerar las principales partidas contribuyentes. En el caso

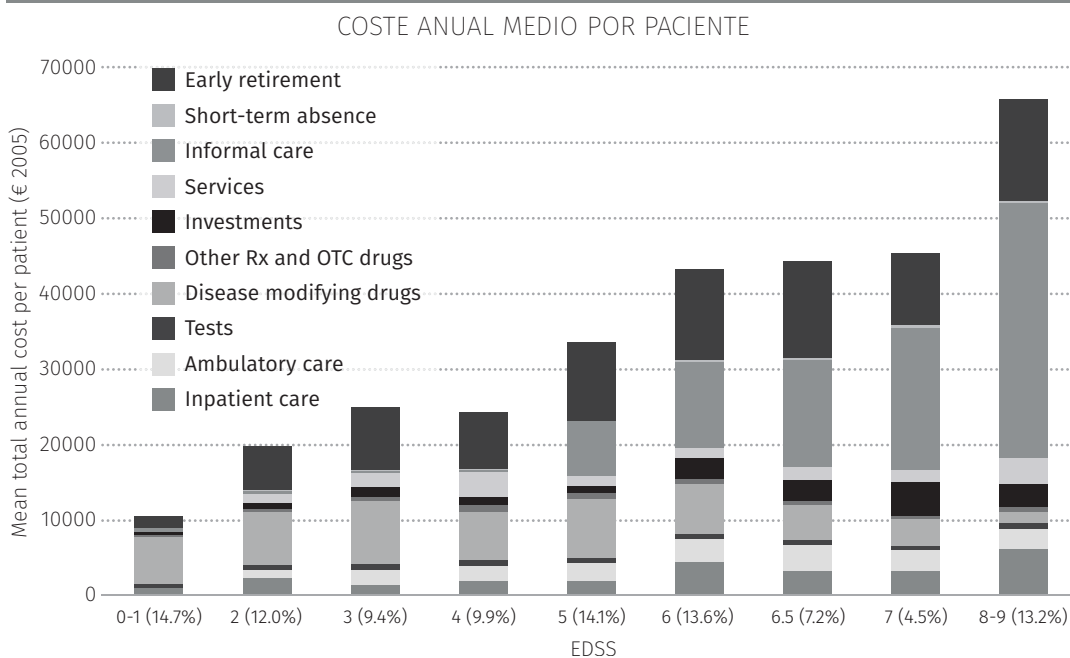
de la EM por las características de la patología y de las terapias, los costes directos incluidos en la estimación del coste total incluyen: coste farmacológico de las terapias evaluadas, coste de administración de dichas terapias, coste de manejo de los brotes o recidivas, coste de pruebas complementarias para monitorización de las terapias, y coste de manejo de los acontecimientos adversos asociados al tratamiento. Además se deben incluir costes indirectos como los derivados de la pérdida de productividad o de las adaptaciones para el cuidado domiciliario o tiempo del cuidador. Estos costes se incrementan con la gravedad de la enfermedad^{30,34}. (Figura 1).

Independientemente de la patología o del tipo de análisis del que se trate, existen una serie de parámetros fundamentales para el desarrollo de EE:

Perspectiva

La perspectiva es el punto de vista desde el que se realiza el análisis y determina los recursos que deben incluirse dentro de la evalua-

FIGURA 1



Fuente: Kobelt 2006³⁰.

ción^{32,35}. Las posibles perspectivas pueden referirse al punto de vista de la sociedad, de las autoridades sanitarias, de un hospital o de un servicio hospitalario (ya sea servicio médico o de farmacia), de una gerencia de un área de salud, de una compañía aseguradora privada o del propio paciente.

Aunque el mencionado impacto de la EM en la calidad de vida y la afectación sobre la situación laboral de los pacientes haría necesaria la realización de EE con la perspectiva social^{16,20,30}, la mayor parte de los trabajos analizan la eficiencia de los tratamientos desde la perspectiva de los sistemas sanitarios nacionales^{14,16,17,21}.

Selección de alternativas

La eficacia, la efectividad relativa y el valor terapéutico incremental de un medicamento frente a otro dependen de con qué medicamento o intervención se compare. Por tanto, la elección de las alternativas determina, en parte, la calidad de la evaluación y debe realizarse a partir de evidencias sólidas. Existen distintos criterios para seleccionar el comparador: a) el tratamiento más utilizado en práctica clínica; b) la opción terapéutica más efectiva (*gold standard*); c) el tratamiento empleado en los ensayos clínicos de registro; o d) la alternativa de menor coste. Asimismo, dependiendo de la patología considerada y, de modo excepcional, se podrá emplear como comparador la opción de *best supportive care* o de “no tratamiento”. En el caso de natalizumab, como comparadores se han empleado fingolimod¹⁴, acetato de glatiramero^{16,17,20,21}, interferón-β 1a y 1b^{17,20,21} y cuidado estándar^{16,20}.

Horizonte temporal

El horizonte temporal, periodo durante el cual se evalúan los costes y beneficios en salud de las alternativas del análisis, debe establecerse en función del objetivo del estudio, la perspectiva y las alternativas evaluadas. Dicho horizonte debe ser suficientemente amplio como para poder incluir todos los costes y los beneficios presentes y futuros que se vayan a producir debidos al uso de la terapia o causados por la patología. En las EE publicadas de natalizumab e incluidas a modo de ejemplo en el presente trabajo, el horizonte tem-

poral varió desde los 2 años^{14,17,21} hasta horizontes de 20, 30 años o toda la vida del paciente^{16,18,20}.

Tasa de descuento

Existe una preferencia temporal en relación a los costes y beneficios futuros por parte de la sociedad. Esta preferencia se puede incorporar a las evaluaciones económicas introduciendo ajustes en los parámetros futuros mediante un factor corrector, denominado tasa de descuento, que permite expresar su valor en el momento actual. En España, la propuesta de guía de elaboración de evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias³⁵ recomienda emplear una tasa de descuento idéntica para costes y beneficios, con un valor del 3% anual, similar a la empleada en las EE de natalizumab^{16,18,20}.

Tipos de análisis de evaluación económica

Existen diferentes tipos de análisis que permiten realizar una evaluación de la eficiencia de los tratamientos. Los diferentes tipos de EE se diferencian en la forma que miden los resultados de las alternativas consideradas sobre la salud³⁶.

El **análisis de minimización de costes**, compara los costes de dos o más alternativas terapéuticas, bajo la consideración de que ambas deben demostrar fehacientemente equivalencia en resultados en salud. Es decir, la realización de este análisis requiere constatar que los resultados clínicos de las alternativas evaluadas son iguales o no presentan diferencias estadísticamente significativas para grupos de pacientes que presenten condiciones similares. En este sentido, una vez demostrado que las alternativas presentan resultados equivalentes, el objetivo del análisis de minimización de costes es determinar aquella que representa un menor coste³⁷.

La ausencia de evidencia disponible de superioridad de alguna de las alternativas terapéuticas, como la argumentada en un análisis de minimización de costes recientemente publicado³⁸ realizado desde la perspectiva del sistema sanitario español, donde se comparaba natalizumab y fingolimod, no debería emplearse como justificación para la elección de este tipo de análisis³⁹. La escasez de estudios *head-to-head* que comparen directamen-



te las alternativas terapéuticas que se pretenden analizar en la EE, ha llevado al desarrollo de técnicas estadísticas, como las comparaciones indirectas, comparaciones mixtas de tratamientos o meta-análisis en red⁴⁰⁻⁴². En situaciones en las que dificultades metodológicas impidan la aplicación de dichas técnicas debería descartarse la realización de un análisis de minimización de costes, y optar por otro tipo de evaluación económica como un análisis coste-efectividad o un análisis de costes³⁹.

En los **análisis coste-efectividad**, además de los costes, se tienen en cuenta los beneficios clínicos que se logran con cada alternativa evaluada⁴³. Así, la eficiencia de las intervenciones se evalúa mediante la relación coste-efectividad incremental (RCEI) de una estrategia A (intervención más eficaz o que proporciona mayores resultados en salud) frente a una estrategia B, a través de la siguiente fórmula:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{CostesA} - \text{CostesB}}{\text{EfectividadA} - \text{EfectividadB}}$$

La representación gráfica de los resultados del RCEI más habitualmente empleado es el denominado plano coste-efectividad. En el plano, el origen representa el coste y la efectividad del comparador (tratamiento estándar) en el análisis. El eje de abscisas representa los resultados en salud incrementales y el de coordenadas el coste incremental. El RCEI se representa de manera vectorial teniendo en cuenta la diferencia en resultados en salud y en costes que tiene la nueva alternativa frente al comparador. Entre los cuatro cuadrantes que figuran en el plano, el cuadrante I representa a aquellas alternativas que tienen una mayor efectividad y un mayor coste que el tratamiento estándar con el que se está comparando. En este caso, habría que decidir si el RCEI se encuentra por debajo de un umbral de eficiencia específico, para ser considerado coste-efectivo. En el cuadrante II se encuentran las nuevas intervenciones que tienen una mayor efectividad a un menor coste que el comparador de referencia; en este caso el nuevo tratamiento se considera dominante frente al tratamiento estándar. En el cuadrante III se sitúan las opciones terapéuticas que aportan

una menor efectividad y un menor coste que el tratamiento comparador. Por último, en el cuadrante IV se sitúan las alternativas que presentan una menor efectividad y un mayor coste que el tratamiento estándar, considerándose que el comparador es dominante frente al nuevo tratamiento⁴⁴. Los cuadrantes en los que se plantea un debate en materia de decisión de políticas de adopción de nuevas intervenciones sanitarias son el I y el III ya que la determinación de que es o no es eficiente dependerá de lo que se esté dispuesto a invertir por cada unidad adicional de efectividad.

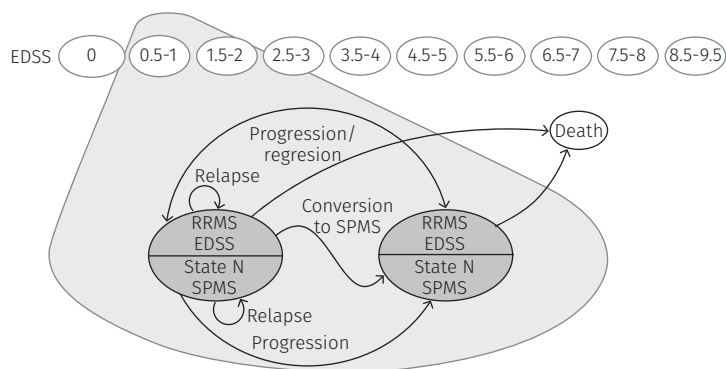
El **análisis coste-utilidad**, es un tipo de análisis en el que la variable de efectividad combina la cantidad de vida ganada por una intervención con la calidad de vida del paciente, mediante una unidad de medida denominada año de vida ajustado por calidad (AVAC). Se trata del análisis utilizado preferentemente por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, dado que la medida de la efectividad en AVAC permite realizar comparaciones entre distintas patologías y programas. La fórmula para evaluar la eficiencia de las intervenciones sanitarias es la misma que la empleada en el análisis coste-efectividad, a excepción de que los resultados en salud se expresan en AVAC. El número de AVAC de cada alternativa terapéutica es el producto de la supervivencia en años de vida ganados con la opción terapéutica, por el valor de la calidad de vida de los pacientes expresado en "utilidades" (preferencias de los pacientes por los distintos efectos o estados de salud expresadas en una escala donde 0 es el valor que se corresponde con la muerte y 1 un estado de salud óptimo o ideal). Un AVAC, representa, por tanto, un año de vida ganado con un estado de salud perfecto⁴⁵. De las EE de natalizumab disponibles, tres utilizaron los AVAC como medida de resultados.

En el **análisis coste-beneficio**, tanto costes como resultados en salud se expresan en unidades monetarias, por lo que la comparación entre ambos es inmediata. El inconveniente principal de este tipo de análisis estriba en la dificultad para traducir a unidades monetarias los beneficios clínicos producidos por las alternativas evaluadas⁴⁶.

FIGURA 2

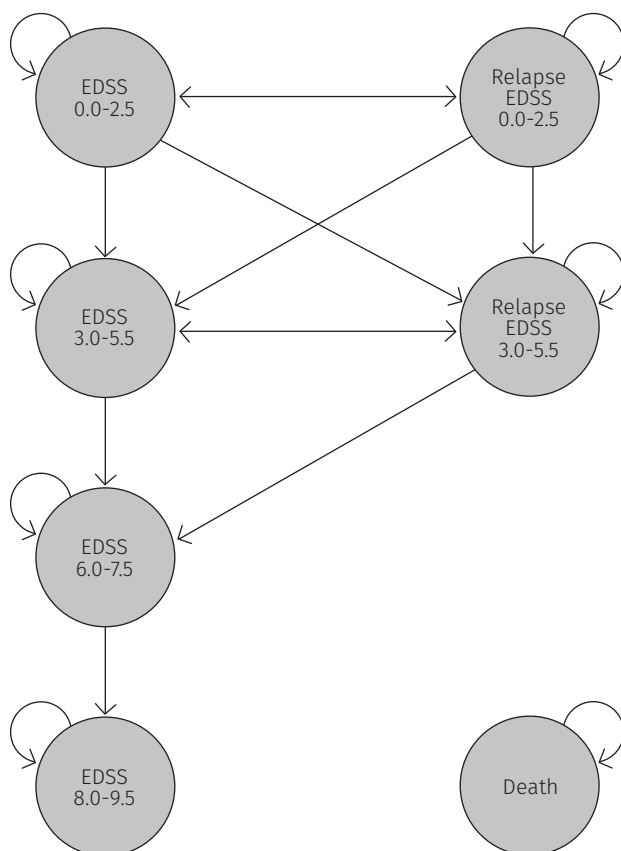
EJEMPLO DE MODELO DE MARKOV

Schematic for the Markov model used in the evaluation



Schematic representation of the Markov model.

All health states may progress to death



EDSS: Kurtzke Extended Disability Status Scale; RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis; SPMS: secondary progressive multiple sclerosis; State N: current EDSS state

Fuente: Gani 2008²⁰ y Earnshaw 2009¹⁶.

OTRAS METODOLOGÍAS INNOVADORAS: LA MODELIZACIÓN. LOS ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Con el fin de calcular los costes y resultados en salud a largo plazo en una cohorte de pacientes más amplia que las incluidas en los ensayos clínicos, se suelen emplear modelizaciones matemáticas, que permiten proyectar los datos disponibles a un periodo superior al del estudio clínico y en una población de pacientes mayor⁴⁷⁻⁴⁹. Habitualmente, los modelos más utilizados son los de Markov, en los que se asocian unos costes y unas utilidades a los diferentes estados de salud, y se asignan unas probabilidades de transición entre ellos, que pueden variar con el tiempo. De este modo, se analiza una cohorte hipotética de pacientes con una enfermedad, con unas características concretas que proceden de los ensayos clínicos o estudios observacionales, obteniendo estimaciones de resultados de costes y beneficios clínicos a largo plazo relevantes para la evaluación económica de las intervenciones y para la toma de decisiones sanitarias (Figura 2a,2b)^{16,20}.

Los análisis de sensibilidad evalúan la incertidumbre que existe en las premisas consideradas en las EE. En muchas ocasiones, existen fluctuaciones en las variables que no son universalmente aceptadas, como los costes y los datos clínicos, por lo que es necesario estudiar el impacto que supone modificar dichas variables entre rangos aceptables, y testar la sensibilidad del resultado final a estos parámetros. Asimismo, a través de los análisis de sensibilidad se verifica la robustez o solidez del análisis.

Existen varias modalidades de análisis de sensibilidad:

- determinístico**, que puede ser univariante (sólo se modifica un parámetro) o multivariante (modifica varios parámetros del análisis simultáneamente);
- análisis umbral**, donde se estima un valor a partir del cual el resultado del análisis se invierte;
- análisis de extremos**, que contempla el valor superior y el valor inferior que podría adoptar una variable determinada; y, por último,



d) el **análisis de sensibilidad probabilístico**, que permite la valoración de la incertidumbre a través de una serie de simulaciones (1.000, 5.000, 10.000... simulaciones) que van asignando aleatoriamente distinto valor a los parámetros, dentro de un rango definido previamente en función de una distribución probabilística⁴⁶.

La figura 3 muestra un ejemplo de sensibilidad determinístico univariante, en forma de Tornado¹⁷.

Los resultados de los análisis de sensibilidad probabilísticos se suelen representar como una nube de puntos sobre el plano coste-efectividad, en el que cada punto representa el resultado obtenido en cada simulación aleatoria. Otra manera de representar los resultados

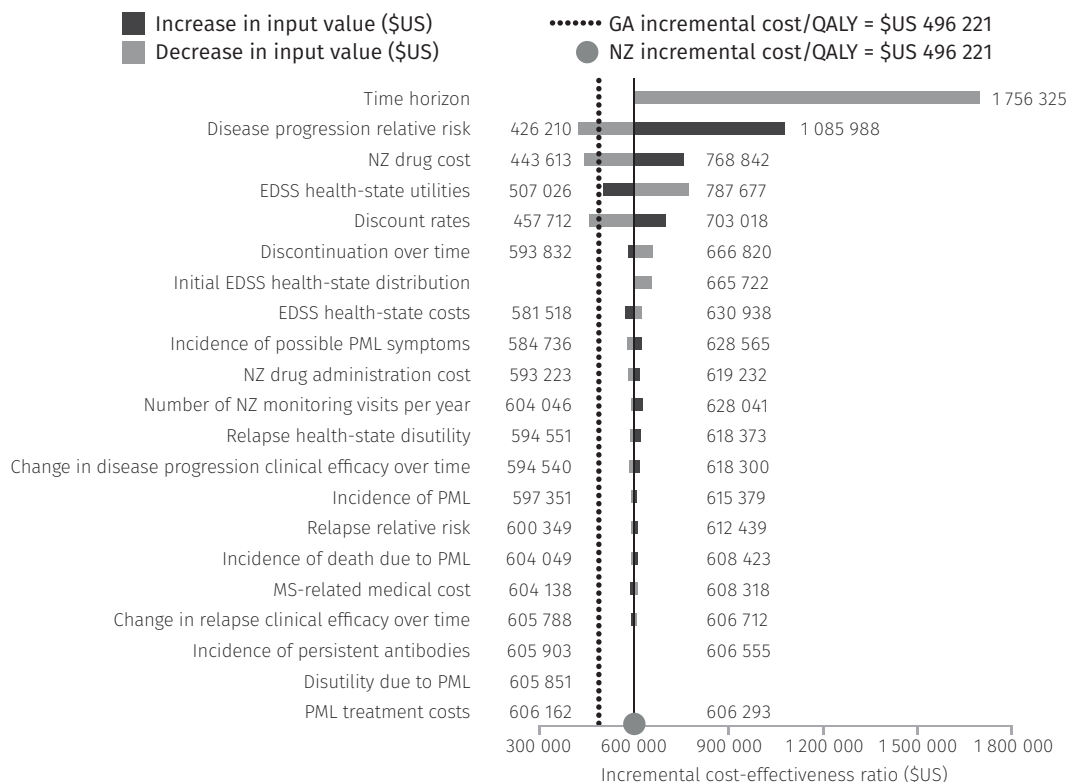
es la “curva de aceptabilidad”, en la cual variando el valor umbral establecido de la disponibilidad a pagar, se muestra el porcentaje de casos que se encuentra por debajo del umbral de eficiencia aceptado (Figura 4)²⁰.

LA ÚLTIMA FASE: INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Al comparar dos o más intervenciones sanitarias con costes y resultados en salud diferentes, se debe evaluar la relación entre los costes adicionales y los beneficios en salud adicionales mediante el RCEI. Tanto en los análisis coste-efectividad como en los análisis coste-utilidad, valores más pequeños del RCEI suponen una mayor eficiencia de la intervención

FIGURA 3

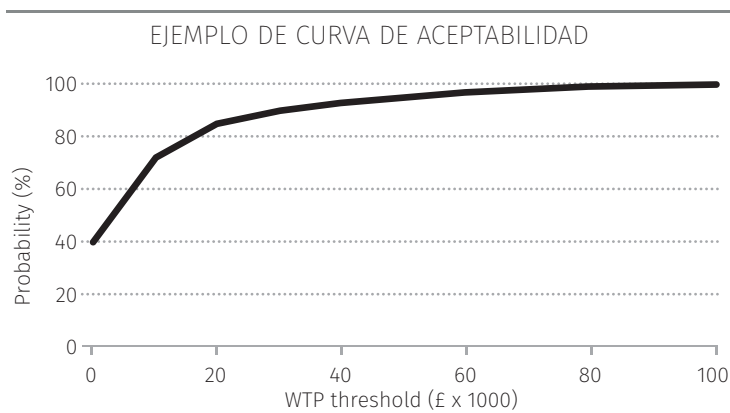
EJEMPLO DE ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DETERMINÍSTICO (EN FORMA DE TORNADO)



El eje vertical indica el resultado del caso base y las barras la dispersión del resultado de los análisis alternativos realizados en el análisis de sensibilidad.

Fuente: Earnshaw 2009¹⁶.

FIGURA 4



Fuente: Gani 2008²⁹

evaluada con respecto al comparador. En general, cuanto menor es el RCEI más eficiente es la nueva alternativa, ya que el coste por cada unidad de efectividad adicional (por ejemplo, año de vida ganado o AVAC) que se logra con la nueva alternativa frente al comparador, es menor.

En España, no existe un umbral de eficiencia concreto, pero se suelen considerar eficientes las intervenciones sanitarias cuyo umbral se sitúa entre los 30.000 y 45.000 € por cada año de vida adicional, o por cada año de vida ajustado por calidad⁵⁰⁻⁵².

CONCLUSIONES

La incorporación de nuevas intervenciones en EM debería considerar, además de la seguridad y la eficacia o efectividad en la práctica clínica habitual o mundo real, la relación entre el coste y la efectividad de las mismas frente a los comparadores, así como su impacto presupuestario, con objeto de garantizar la sostenibilidad financiera de los Sistemas Sanitarios⁵³.

La participación e implicación de los especialistas en Neurología es crucial en el desarrollo de estudios de evaluación económica con calidad metodológica, que permitan demostrar la eficiencia o el balance entre los costes invertidos y los resultados en salud obtenidos (a corto y largo plazo) con los tratamientos indicados en EM. ■

Conflicto de Intereses:

Este trabajo se ha desarrollado con financiación no condicionada de Biogen.

MAC, ME e IO son empleados de Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB) una consultora especializada en evaluación económica de tecnologías sanitarias, que ha recibido soporte económico para el desarrollo de este manuscrito. LR es empleada de Biogen.



REFERENCIAS

1. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F, por el Grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:379-82.
2. Puig-Junoy JL. ¿Es la financiación sanitaria suficiente y adecuada?. *Gac Sanit* 2006;20 (Supl 1):96-102.
3. Raftery J. Value based pricing: can it work?. *BMJ*. 2013;347:f5941.
4. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>
5. Sacristán JA, Costi M, Valladares A, Dilla T. Health economics: the start of clinical freedom. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:183.
6. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
7. Stadelmann C, Wegner C, Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration - recent insights from MS pathology. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):275-82.
8. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología*. 2010;25:378-90.
9. García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Oreja-Guevara C, Rodríguez-Antigüedad A, et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28:375-8.
10. Fernández O, García-Merino JA, Arroyo R, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Saiz A, et al. Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab (Tysabri®)-2013. *Neurología*. 2013; doi:10.1016/j.nrl.2013.10.004.
11. McCormack PL. Natalizumab: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2013;73:1463-81.
12. Amato MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease-modifying agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:2115-26.
13. Phillips CJ, Humphreys I. Assessing cost-effectiveness in the management of multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2009;1:61-78.
14. O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2011;14:617-27.
15. Koeser L, McCrone P. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis: an updated systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13:171-82.
16. Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7:91-108.
17. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1445-54.
18. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler*. 2008;14:679-90.
19. Holmoy T, Celius EG. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008;8:11-21.
20. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kember B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:617-27.
21. Bakhshai J, Bleu-Lainé R, Jung M, Lim J, Reyes C, Sun L, et al. The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion. *J Med Econ*. 2010;13:63-9.
22. O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295-302.
23. Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2016:1-16.
24. Natalizumab (Tysabri®). Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

25. Soto Álvarez J. Estandarización en el diseño y realización de evaluaciones económicas: recomendaciones y guías existentes. *Económicas*. En: Soto Álvarez J (ed.). *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria*. Primera Edición. Madrid: Springer SBM Spain; 2012. p. 21-36
26. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-22.
27. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(12):672-82.
28. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y, UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*. 2009;73(20):1616-23.
29. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
30. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, et al. Cost and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7(Suppl. 2):S65-S74.
31. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM*. 2004;97(10):671-6.
32. Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badía X, Antoñanzas F, del Llano J, por el Grupo ECOMED. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin* 2004;122:423-9.
33. Pinto JL, Sánchez FI. *Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
34. Casado V, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Services Research*. 2006;6:143 doi:10.1186/1472-6963-6-143.
35. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70
36. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Basic types of economic evaluation. In: Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance G, Sculpher M (eds.). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 6-26.
37. Casado MA. Análisis parciales de evaluación económica de medicamentos: descripción de costes, estudios de coste de la enfermedad, análisis coste-consecuencia, análisis de costes. Análisis de minimización de costes. En: Domínguez-Gil A, Soto J (eds.). *Farmacoeconomía e investigación de resultados en la salud: principios y práctica*. 2ª edición. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2002. p. 173-208.
38. Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, Granell M, Brosa M. Análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab en segunda línea de tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología*. 2014;29(4):210-7.
39. Garrido García J, Ruíz Díaz MA. Demostración de equivalencia terapéutica previa al análisis de minimización de costes. ¿Cuándo es legítimo utilizar el análisis de minimización de costes? *Pharmacoecon Span Res Articles*. 2012;9(4):109-16
40. HC Bucher, GH Guyatt, LE Griffith, SDWalter. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:683-91.
41. T Lumley. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002;21:2313-24.
42. G Lu, AE Ades. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23:3105-24.
43. Pinto Prades JL, Puig-Junoy J, Ortún Rubio V. Análisis coste-efectividad. *Aten Primaria*. 2001;27:275-8.
44. Rubio Terrés C. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;122(17):668-74.
45. Rejas J. Uso de las medidas de salud autopercebida en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. *Pharmacoeconomics Sp Res Art*. 2006;3:173-82.
46. Puig-Junoy JL. El análisis coste-beneficio en Sanidad. *Aten Primaria*. 2001;27:422-7.
47. Rodríguez Barrios JM. Papel de los modelos en las Evaluaciones Económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp*. 2004;28:231-42.
48. Thompson JP, Abdolahi A, Noyes K. Modelling the cost effectiveness of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: issues to consider. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:455-69.
49. Guo S, Pelligra C, Saint-Laurent Thibault C, Hernandez L, Kansal A. Cost-effectiveness analyses in multiple sclerosis: a review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:559-72.
50. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
51. De Cock E, Miratvilles M, Gonzalez-Juanatey JR, Aranza Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida Ganado para recomendar la adopción de tecnologías en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Sp Res Art*. 2007;4(3):97-107.
52. Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, Antón De Las Heras E, Brosa Riestra M. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *Eur J Health Econ*. 2012;13(6):723-40.
53. Brandes DW, Shaya FT, Pill MW. Quantifying the role of natalizumab in health and economic outcomes in multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2010;16(6 Suppl):S171-7.