

ORIGINAL

Análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab en segunda línea de tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente[☆]

C. Crespo^{a,b,*}, G. Izquierdo^c, A. García-Ruiz^d, M. Granell^e y M. Brosa^b

^a Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Oblikue Consulting, Barcelona, España

^c Unidad de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

^d Departamento de Farmacología y Terapéutica Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^e Novartis Farmacéutica, Barcelona, España

Recibido el 13 de diciembre de 2012; aceptado el 6 de abril de 2013

Accesible en línea el 23 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple remitente-recurrente;
Eficiencia;
Minimización costes;
Fingolimod;
Natalizumab;
España

Resumen

Introducción: Actualmente, existe una ausencia de evaluaciones económicas en el manejo de la esclerosis múltiple remitente-recurrente en segunda línea. El objetivo del trabajo fue comparar la eficiencia de fingolimod y natalizumab en España.

Métodos: Se desarrolló un modelo de minimización de costes en un horizonte temporal de 2 años. La tasa de recaída aplicada fue la misma para los 2 tratamientos y los recursos utilizados fueron calculados a partir de los costes vigentes en España en euros de 2012. Se aplicó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, con un descuento anual del 3% de los costes futuros. Se desarrolló un análisis de sensibilidad para comprobar la consistencia del modelo.

Resultados: La comparación indirecta de fingolimod con natalizumab no fue significativa (hazard ratio entre 0,82 y 1,07). Los costes directos para el horizonte temporal de 2 años, considerando una tasa media anual de recaídas de 0,22 y el descuento por Real Decreto del 7,5%, fueron de 40.914,72 € para fingolimod y 45.890,53 € para natalizumab. Del total de costes directos valorados, el máximo ahorro por paciente derivado del uso de fingolimod fue de 4.363,63 € y correspondió a la reducción en los costes de administración y mantenimiento. En función del análisis de sensibilidad considerado, fingolimod generó ahorros medios del 11% (rango 3,1%-18,7%).

Conclusiones: Fingolimod es un tratamiento eficiente de segunda línea para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente comparado con natalizumab, generando ahorros para el Sistema Nacional de Salud.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Resultados preliminares de este estudio fueron presentados en el xv Congreso Europeo de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) en Berlín.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.crespo@oblikue.com (C. Crespo).

KEYWORDS

Relapsing-remitting multiple sclerosis;
Efficiency;
Cost minimisation analysis;
Fingolimod;
Natalizumab;
Spain

Cost minimisation analysis of fingolimod vs natalizumab as a second line of treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis

Abstract

Introduction: At present, there is a lack of economic assessments of second-line treatments for relapsing-recurring multiple sclerosis. The aim of this study was to compare the efficiency between fingolimod and natalizumab in Spain.

Methods: A cost minimisation analysis model was developed for a 2-year horizon. The same relapse rate was applied to both treatment arms and the cost of resources was calculated using Spain's stipulated rates for 2012 in euros. The analysis was conducted from the perspective of Spain's national health system and an annual discount rate of 3% was applied to future costs. A sensitivity analysis was performed to validate the robustness of the model.

Results: Indirect comparison of fingolimod with natalizumab revealed no significant differences (hazard ratio between 0.82 and 1.07). The total direct cost, considering a 2-year analytical horizon, a 7.5% discount stipulated by Royal Decree, and a mean annual relapse rate of 0.22, was € 40 914.72 for fingolimod and € 45 890.53 for natalizumab. Of the total direct costs that were analysed, the maximum cost savings derived from prescribing fingolimod prescription was € 4363.63, corresponding to lower administration and treatment maintenance costs. Based on the sensitivity analysis performed, fingolimod use was associated with average savings of 11% (range 3.1%-18.7%).

Conclusions: Fingolimod is more efficient than natalizumab as a second-line treatment option for relapsing-remitting multiple sclerosis and it generates savings for the Spanish national health system.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica inflamatoria, crónica y degenerativa que afecta mayoritariamente a jóvenes y a adultos¹ laboralmente activos, limitando su calidad de vida² y la de sus cuidadores³. Todo ello se traduce en importantes costes directos e indirectos para el Sistema Nacional de Salud (SNS), que aumentan significativamente con el deterioro de la enfermedad^{4,5}. En estudios realizados en España, se ha estimado que el coste promedio total por paciente, actualizado a 2012, oscila entre 29.037 € y 38.596 €, representando los costes directos entre un 60 y un 73,8% del total^{4,6}. Además, se ha observado una relación positiva entre el coste total y la variación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad^{4,6}.

Según los últimos datos publicados en el *Atlas of MS*¹, se estima que globalmente más de 1,3 millones de personas presentan EM, siendo Europa el continente con mayor número de pacientes diagnosticados, 630.000, representando cerca del 48% del total de casos mundiales. En consecuencia, el continente europeo tiene las mayores tasas de incidencia y prevalencia mundiales: con una incidencia de 3,8 casos por cada 100.000 personas-año, observándose un incremento de la incidencia, sobre todo en mujeres, y una prevalencia de 80 casos por cada 100.000 habitantes¹.

España tiene una prevalencia de la enfermedad de entre 42-125 casos por cada 100.000 habitantes^{7,8} y una tasa de incidencia anual que oscila entre los 2,1-5,3 casos por cada 100.000 habitantes⁷. La patología afecta, en mayor medida, a las mujeres que a los hombres, con una ratio mujeres/hombres de 2,3/1¹. Asimismo, se estima que el

85-90% de los casos corresponden a EM recurrente-remitente (EMRR)⁹.

La prevalencia de EM ha aumentado en los últimos años en España, tal y como ha ocurrido en otras regiones del mundo⁸. Además, se estima que todavía hay un elevado número de casos latentes por falta del adecuado diagnóstico¹⁰, implicando una gran cantidad de recursos sanitarios consumidos y afectando a la sostenibilidad del sistema⁹. Por este motivo, se espera que la búsqueda del tratamiento más adecuado para el manejo de la EM se mantenga como una de las preocupaciones de los gestores sanitarios en los próximos años.

En la actualidad, las investigaciones en nuevos tratamientos para tratar la EM están aumentando, dejando atrás un periodo precedente de pocas innovaciones terapéuticas⁹. Los principales tratamientos existentes en la actualidad para el manejo de la EMRR en pacientes que no responden a los inmunomoduladores convencionales, o que presentan mucha actividad desde el diagnóstico son natalizumab, de administración inyectable¹¹, y fingolimod, cuya aprobación en 2010 supuso el primer fármaco de administración por vía oral¹² para la enfermedad.

La comparación directa de la eficacia de ambos fármacos no es posible en la actualidad por la falta de publicación de este tipo de estudios entre ambos fármacos¹³. Asimismo, en la comparación indirecta a partir de los resultados de los respectivos ensayos clínicos (FREEDOMS¹⁴ para fingolimod y AFFIRM¹⁵ para natalizumab) se debe tener en consideración que existen diferencias en el seguimiento de los pacientes, las características basales de los mismos y el diseño de los ensayos clínicos de ambos fármacos¹⁶. De este modo, en el estudio FREEDOMS¹⁴ los pacientes tenían entre 18-55 años, una o más recaídas en los 2 años previos al estudio, pudiendo

haber sido tratados con interferón-beta o acetato de glatirámetro (cuando el tratamiento hubiese sido interrumpido 3 meses antes del inicio del estudio). En el estudio AFFIRM¹⁵ se incluyó a pacientes con edad entre 18-50 años, con una o más recaídas en los 12 meses previos al estudio, y uno de los criterios que determinan la población es que se excluyó a los pacientes tratados previamente con interferón-beta o acetato de glatirámetro.

En un metaanálisis reciente realizado por Del Santo et al.¹³, se comparó indirectamente la eficacia de los medicamentos disponibles en la actualidad para tratar la EM. En el estudio se comparó la eficacia entre fingolimod y natalizumab a partir de los estudios FREEDOMS¹⁴ y AFFIRM¹⁵, a partir de la variable individuos libres de recaídas a los 12 meses. Los resultados apuntaron a la falta de diferencias significativas en eficacia entre ambos fármacos. En una línea similar, Zintzaras et al.¹⁷ realizaron también una comparación entre los tratamientos disponibles en EM, mostrando resultados parecidos a los Del Santo et al.¹³ en cuanto a la no existencia de diferencias significativas entre fingolimod y natalizumab.

A nivel español, el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos, Grupo GÉNESIS, en su evaluación sobre fingolimod¹⁸, también concluyó que ambos fármacos son considerados opciones igualmente válidas de tratamiento, por lo que la elección de uno u otro debería ser realizada, principalmente, teniendo en cuenta criterios de eficiencia. Además, se sugería el análisis de minimización de costes como el estudio farmacoeconómico de comparación óptimo entre ambos fármacos.

Todo ello permite considerar que en la actualidad existe una ausencia de evidencias que indiquen la superioridad de uno u otro tratamiento en el manejo de la EMRR. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficiencia entre natalizumab y fingolimod como tratamiento para la EMRR en segunda línea dentro del contexto del SNS español.

Métodos

Análisis de minimización de costes

Sobre la base de la evidencia disponible^{13,17}, la evaluación del Grupo GÉNESIS¹⁸, y a falta de diferencias significativas entre la eficacia de fingolimod y natalizumab, se escogió la minimización de costes como análisis farmacoeconómico óptimo para evaluar las diferencias económicas entre ambos tratamientos.

Para realizar el análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab se desarrolló un modelo farmacoeconómico a través del programa Microsoft Excel® 2010.

El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS, por lo que solo se tuvieron en cuenta los costes sanitarios directos. Los costes directos considerados fueron costes farmacológicos, costes de administración y mantenimiento, costes de las pruebas complementarias y costes de los brotes. Asimismo, todos los costes valorados fueron actualizados a euros del 2012.

El horizonte temporal considerado fue de 2 años y se aplicó un descuento del 3% en los costes estimados en

el segundo año, siguiendo las recomendaciones de López-Bastida et al.¹⁹ en la evaluación de tecnologías sanitarias.

Coste farmacológico

Las opciones terapéuticas comparadas fueron fingolimod por vía oral y natalizumab por vía intravenosa, teniendo en cuenta el número de administraciones indicadas en sus respectivas fichas técnicas^{11,12} y considerando como escenario base un grado de cumplimiento total para ambos tratamientos. El coste farmacológico fue estimado a partir de los precios unitarios públicos para España disponibles en el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos expresados como precios de venta del laboratorio (PVL)²⁰ sin IVA, descontando, además, un 7,5%, según se indica en el Real Decreto de Ley 8/2010²¹ (tabla 1).

Costes de administración, mantenimiento y pruebas complementarias

La cantidad de recursos utilizados en la administración y el mantenimiento de cada tratamiento, así como las pruebas complementarias necesarias en cada opción terapéutica, fueron consideradas a partir de la opinión de un experto clínico (tabla 2). Los costes unitarios asociados a estos recursos fueron obtenidos a partir de la base de datos de costes sanitarios eSalud²².

Costes de los brotes

En la estimación de los costes de los brotes se tuvo en cuenta tanto la tasa de recidivas de los estudios pivotaes como de los estudios de comparación activa, debido a que el diseño de los estudios pivotaes y las características basales diferentes entre los estudios de fingolimod y natalizumab dificultan la realización de comparaciones indirectas¹⁸. De este modo, la tasa de brotes considerada fue el promedio entre las tasas establecidas en las fichas técnicas de ambos fármacos vs. placebo (0,22)^{11,12}.

El coste de brotes considerado fue el obtenido en el estudio de Kobelt et al.⁶, 3.181,77 €, estimado en el marco del SNS a partir de los datos de 1.848 pacientes españoles y actualizado a 2012 mediante el índice de precios al consumo²³.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad considerando diferentes escenarios para analizar la variación de los costes directos entre los 2 tratamientos. De este modo, se tuvo en cuenta un escenario donde se eliminara el descuento actual establecido por Real Decreto²¹ del 7,5% sobre el PVL. También se consideraron las tasas de recidivas que figuran en las fichas técnicas de ambos fármacos^{11,12}. Para tener en cuenta el grado de cumplimiento en cada tratamiento en función del tipo de administración de este (inyectable u oral), se valoró un cumplimiento de un 90% para natalizumab y un 80% para fingolimod, acorde con las consideraciones clínicas de los expertos, y su repercusión en el número de administraciones y en la tasa de brotes. Los costes fueron considerados

Tabla 1 Coste farmacológico y tipo de administración

	Fingolimod	Natalizumab
Tipo de administración	Oral	Inyectable
Frecuencia de administración	1 vez al día	1 vez cada 4 semanas
Total administraciones año	365	13
Dosis por administración	0,5 mg/24 h	300 mg
Coste farmacológico por administración	57,14€	1.636,85€
Coste farmacológico por administración con descuento 7,5%	52,86€	1.514,09€

Tabla 2 Coste y volumen de recursos utilizados en la administración, el mantenimiento y las pruebas complementarias

		Número administraciones			
		Fingolimod		Natalizumab	
		1 año	2 años	1 año	2 años
<i>Administración y monitorización</i>					
Hospital (estancias)	478,40€	0	0	0	0
Hospital de día (visitas)	181,08€	1	0	13	13
Visita neurólogo	94,81€	5	4	5	4
Visita enfermería	24,32€	2	2	2	2
Visita oftalmólogo	94,81€	1	0	0	0
Visita cardiólogo ^a	94,81€	1	0	0	0
<i>Pruebas complementarias</i>					
Hemograma	6,22€	4	4	4	4
Bioquímica perfil general	6,22€	4	4	4	4
Transaminasas	4,59€	5	4	4	4
Electrocardiograma	76,20€	2	0	0	0

^a Solo considerado en el análisis de sensibilidad.

para un horizonte temporal de 10 años. Asimismo, se consideró un análisis específico para los pacientes con riesgo cardíaco y en tratamiento con fingolimod, añadiendo una visita al cardiólogo el primer año y otro análisis asumiendo que se debe hacer de nuevo la monitorización en los pacientes que interrumpen el tratamiento durante al menos un día durante las primeras 2 semanas de tratamiento, o durante más de 7 días durante las semanas tercera y cuarta de tratamiento o durante más de 2 semanas después de transcurrido el primer mes de tratamiento. Con respecto natalizumab, se evaluó cómo varía el resultado en los pacientes positivos a la determinación de los anticuerpos antiviral-JC que precisan de una resonancia magnética. Por último, se consideró un escenario conservador en uso de los recursos para fingolimod basándose en el uso de recursos considerado en un estudio reciente español con resultados todavía preliminares, donde se incluía, entre otros, el coste de la vacunación frente a la varicela en el 5% de los pacientes²⁴ y solo se asumieron 12 inyecciones de natalizumab en vez de las 13 indicadas en la ficha técnica¹¹.

Resultados

Los resultados para el horizonte temporal de 2 años considerado y con el descuento del 7,5% según Real Decreto²¹ mostraron unos menores costes por paciente para fingolimod

en comparación con natalizumab. De este modo, fingolimod reflejó un coste total por paciente a los 2 años de 40.914,72 €, mientras que natalizumab mostró unos costes totales por paciente de 45.890,53 €. Fingolimod redujo los costes directos generados en un 10,8%, lo que supuso un ahorro total por paciente para el SNS de 4.975,81 € (tabla 3).

El mayor ahorro generado por fingolimod se observó en los costes de administración y mantenimiento, 4.363,63 € por paciente, gracias a la reducción en el número de visitas al hospital de día con fingolimod. En la partida de los costes farmacológicos, la reducción por paciente fue de 769,16 €. Los costes de brotes considerados para ambos tratamientos fueron 1.385,86 € por paciente. Fingolimod obtuvo un coste mayor en pruebas complementarias de 156,98 € por paciente.

Para ambos tratamientos, los costes con mayor contribución al peso total fueron los costes farmacológicos, que representaron para fingolimod y natalizumab el 92,9 y el 84,5% del coste total, respectivamente. Ambos fármacos presentaron una distribución del peso de los costes directos similar, a excepción de los costes de administración y mantenimiento, que representan el 12,2% de los costes totales para natalizumab, mientras que para fingolimod supusieron el 3%.

En los diferentes escenarios considerados en el análisis de sensibilidad, fingolimod fue la opción menos costosa

Tabla 3 Costes directos horizonte temporal 2 años

	Fingolimod	Natalizumab	Diferencia de costes ^a
Costes farmacológicos	38.023,79€	38.792,95€	-769,16€
Costes administración y mantenimiento	1.213,95€	5.577,58€	-4.363,63€
Costes brotes	1.385,86€	1.385,86€	0,00€
Costes pruebas complementarias	291,11€	134,14€	156,98€
Coste total	40.914,72€	45.890,53€	-4.975,81€

^a Símbolo negativo indica ahorro para fingolimod.

Tabla 4 Análisis de sensibilidad

	Fingolimod	Natalizumab	Diferencia costes tratamientos	Ahorro fingolimod
<i>Escenario base</i>	40.914,72€	45.890,53€	-4.975,81€	-10,8%
<i>Escenarios alternativos</i>				
Supresión descuento actual del 7,5%	43.997,72€	49.035,90€	-5.038,18€	-10,3%
Tasas de recidiva (0,180 versus 0,261)	40.657,61€	46.141,36€	-5.483,76€	-11,9%
Influencia del tipo de administración en el coste farmacológico, de administración y brotes	34.078,61€	41.913,50€	-7.834,89€	-18,7%
Escenario conservador para fingolimod	40.195,81€	41.477,37€	-1.281,56€	-3,1%
Visita al cardiólogo en el primer año para fingolimod	41.009,52€	45.890,53€	-4.881,01€	-10,6%
Interrupción del tratamiento	41.361,60€	45.890,53€	-4.528,93€	-9,9%
Determinación virus JC y necesidad resonancia magnética para natalizumab	40.914,72€	46.324,83€	-5.410,11€	-11,7%
Horizonte temporal de 10 años	180.572,17€	204.251,06€	-23.678,89€	-11,6%

(tabla 4). En el escenario sin considerar el descuento del 7,5% aplicado por Real Decreto²¹, fingolimod continuó siendo la opción más eficiente, recortando costes en 5.038,18 € (ahorro del 10,3%) en comparación con natalizumab. Ampliando el horizonte temporal a 10 años aumentaron las diferencias en costes entre fingolimod y natalizumab de 23.678,89 € (ahorro del 11,6%) (fig. 1). El ahorro conseguido con fingolimod se relacionó positivamente con el tiempo. La máxima diferencia en costes se produjo al considerar la afectación del cumplimiento terapéutico no solo en el descenso del consumo farmacológico y de administración para natalizumab, sino también en el cambio de la tasa de recidivas para los pacientes sin cumplimiento equivalente a la eficacia de placebo (0,805), siendo de

7.834,89 € (ahorro del 18,7%). Considerando una visita adicional al cardiólogo para fingolimod en pacientes de riesgo cardíaco, los costes de este frente a natalizumab se redujeron en 4.881,01 € (ahorro del 10,6%). Asimismo, teniendo en cuenta la interrupción del tratamiento y, por consiguiente, la necesidad de volver a monitorizarlos (hospital de día, electrocardiograma y cardiólogo adicional), se obtuvieron también ahorros del 9,9%. Teniendo en cuenta un escenario en el que natalizumab precisaría una prueba de amplificación del virus JC, así como una resonancia magnética para el control de los pacientes positivos, las diferencias en costes entre natalizumab y fingolimod fueron de 5.410,11 € (ahorro del 11,8% para fingolimod). En el escenario considerado como conservador para fingolimod, se mantuvo la diferencia en costes directos frente a natalizumab, aunque esta fue menor, 1.281,56 € (ahorro del 3,1%).

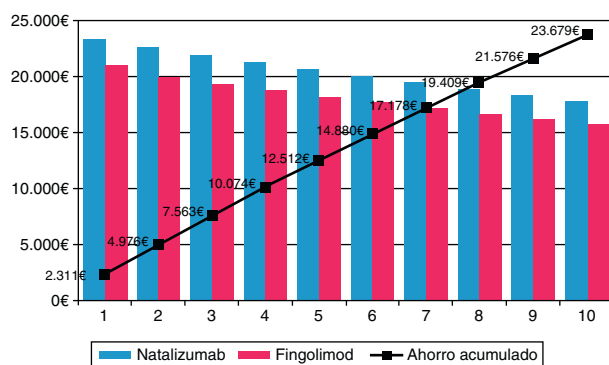


Figura 1 Análisis de sensibilidad aumentando el horizonte temporal hasta los 10 años.

Discusión

El presente estudio fingolimod fue la opción más eficiente en el manejo de la EMRR al tener unos menores costes directos. El mayor coste generado por el mayor número de pruebas complementarias necesarias fue compensado por el menor coste farmacológico, de administración y de manejo de la afección. El coste farmacológico supuso la mayor parte del coste total, en el mismo perfil y proporción similar (92,9%) a otros estudios realizados en primera línea de tratamiento dentro del contexto español^{6,25}.

El análisis escogido fue el de la minimización de costes, por los motivos comentados con anterioridad en el estudio y siguiendo los resultados de las comparaciones indirectas de Del Santo et al.¹³ y Zintzaras et al.¹⁷. No obstante, cabe señalar la necesidad de nuevos estudios head to head o de comparación directa que corroboren la no existencia de diferencias significativas en eficacia entre ambos fármacos, tanto en el comienzo de la misma como en segunda línea. Asimismo, existen limitaciones metodológicas en el metaanálisis realizado, tal como declaran los autores^{13,17}.

También la Agencia Europea del Medicamento²⁶ ha evaluado fingolimod como un fármaco similar a natalizumab en términos de eficacia y efectos adversos. De igual modo, las autoridades sanitarias de países como Holanda²⁷ y Suecia²⁷ han aceptado la minimización de costes en la comparación de ambos tratamientos. Igualmente, otros investigadores, como Heisen et al.²⁷, han seguido este enfoque en sus estudios, debido a que no existe aún evidencia de diferencias significativas entre ambos fármacos.

Recientemente, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)²⁸ y el Scottish Medicines Consortium²⁹ han recomendado fingolimod en el tratamiento de la EMRR al considerarlo coste-efectivo para los sistemas de salud de Reino Unido y Escocia, respectivamente. El rango de coste-efectividad de fingolimod más plausible estimado por el NICE²⁸ estaría entre las £ 25.000-£ 35.000 por año de vida ajustado por calidad comparado con la media ponderada de los comparadores. En el contexto español, existe un estudio preliminar reciente que también ha comparado ambos fármacos siguiendo un enfoque de coste-efectividad, pese a no existir en la actualidad estudios que demuestren diferencias significativas entre la eficacia de fingolimod y de natalizumab²⁴. Cabe destacar que este estudio también mostró que tratar a los pacientes con EMRR tras fallo en primera línea fue más económico con fingolimod que con natalizumab.

Una limitación general para la selección de cualquier análisis farmacoeconómico es la falta de estudios de comparación directa^{9,13,17} que midan la eficacia entre fingolimod y natalizumab, lo que hace aumentar la prudencia en los resultados y destacar la necesidad de futuros trabajos en este campo para confirmar la solidez de los resultados hallados. Cabe mencionar que en los ensayos pivotaes de natalizumab¹⁵ la reducción en la tasa de recaídas en comparación con placebo fue mayor que en el ensayo de fingolimod¹⁴, aunque, tal y como se explicó en la introducción del presente trabajo, las diferencias en las características poblacionales, el seguimiento de los estudios y el diseño de los mismos impiden la comparación indirecta naïve entre ambos fármacos, ya que tendría una fiabilidad baja¹⁶.

Una consideración que se debe hacer sobre el presente trabajo es que solo se incorporaron el uso de recursos y los costes directos relacionados con la enfermedad y que son relevantes para los decisores sanitarios actuales, cuando se sabe que los costes indirectos que tienen que cubrir los pacientes por su afección pueden representar entre el 30 y el 40% del coste total^{4,6}.

En un trabajo reciente realizado por Heisen et al.²⁷ también se realizó una minimización de costes en la comparación económica de fingolimod y natalizumab dentro del sistema de salud holandés. En el estudio, el ahorro con fingolimod en comparación con natalizumab se mantenía en el

tiempo, en línea con los resultados del presente trabajo. Los autores estimaron que para obtener un resultado neutral con natalizumab, este medicamento debería reducir sus costes con un factor 3. Los autores señalaron los posibles peligros de considerar un análisis coste-efectividad en la comparación de ambos medicamentos, como el seguido por O'Day et al.³⁰ (donde natalizumab mostró ser una alternativa más coste-efectiva que fingolimod en el sistema sanitario estadounidense, coste medio de \$ 86.461 para natalizumab y \$ 98.748 para fingolimod) a partir de la consideración de las tasas de recidiva de las fichas técnicas^{11,12}. Entre los principales motivos, los autores argumentan que dichas tasas fueron recogidas en estudios que consideraron diferentes conceptos para la recaída o también difirieron las características basales de los pacientes²⁷.

En los últimos años, los esfuerzos en innovaciones en los fármacos para tratar la EM se han centrado principalmente en mejora de la eficacia, así como aumentar la comodidad y flexibilidad en la administración para los pacientes. En este segundo objetivo, tal y como subrayan las guías NICE²⁸, fingolimod supone un importante avance por su administración por vía oral, siendo además la partida de los costes de administración donde se observó un mayor ahorro en el actual trabajo (78,2%). El mayor coste de administración para natalizumab se debió básicamente al coste de las visitas al hospital de día necesarias para cada administración.

Una de las críticas realizadas a los fármacos orales es el posible menor cumplimiento por parte de los pacientes al estar menos controlados y sus repercusiones en cuanto a eficacia, resultando en mayores costes por elevar el número de brotes anuales. En el análisis de sensibilidad, se consideró una potencial mayor adherencia de natalizumab y un menor cumplimiento de fingolimod, traducándose en menores costes farmacológicos y en un aumento del coste del brote, pero no a una variación en las conclusiones obtenidas. Para conseguir una mayor eficacia con los fármacos por vía oral, es necesario el estudio individualizado de conveniencia del tratamiento para cada paciente. Algunos autores han apuntado que para aumentar la adherencia a los tratamientos en la EM bastaría con mantener a los pacientes más informados sobre el tratamiento que siguen para combatir la afección³¹. Olascoaga et al.² recomiendan realizar cuestionarios de calidad de vida para recomendar un tratamiento determinado, ya que encontraron que la depresión se relacionó con la peor adherencia al tratamiento, mientras que la pauta de administración no influyó de manera significativa en el grado de adherencia del paciente.

En conclusión, teniendo en cuenta los resultados del análisis de minimización de costes realizado para el SNS entre fingolimod y natalizumab, fingolimod resultó ser el tratamiento que proporcionó menores costes directos en el tratamiento de la EMRR en segunda línea en España, proporcionando, en consecuencia, unos mayores ahorros para el SNS.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Novartis Farmacéutica SA España.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido financiado por Novartis Farmacéutica S.A. España. Los autores declaran la independencia del órgano promotor y financiador en el análisis de resultados y la elaboración de las conclusiones. Dr. G. Izquierdo y Dr. A. García-Ruiz recibieron honorarios por su participación en el proyecto. M. Brosa y C. Crespo trabajan en una consultora independiente que recibió financiación por parte de Novartis Farmacéutica S.A. Granell es empleada de Novartis Farmacéutica S.A.

Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su agradecimiento a N. López, de la consultora Oblikue Consulting, y a M. Riera, de Novartis Farmacéutica S.A., por su colaboración inestimable en el desarrollo y la consecución de este proyecto.

Bibliografía

- World Health Organization. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008 [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf
- Olascoaga O. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2010;51:279–88.
- Rivera-Navarro J, Benito-León J, Oreja-Guevara C, Pardo J, Dib WB, Orts E, et al. Caregiver Quality of Life in Multiple Sclerosis (CAREQOL-MS) Study Group. Burden and health-related quality of life of Spanish caregivers of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15:1347–55.
- Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos 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 Serv Res*. 2006;6:143.
- Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:363–79.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, et al. Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7(Suppl 2):655–74S.
- De Sá J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Rev Neurol*. 2010;51:387–92.
- Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madróna JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18:372–6.
- De Lorenzo-Pinto A, Rodríguez-González CG, Ais-Larigoitia A. Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple. 2013;140:76–82.
- Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. Undiagnosing multiple sclerosis: The challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology*. 2012;78:1986–91.
- Ficha técnica natalizumab. European Medicines Agency [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
- Ficha técnica fingolimod. European Medicines Agency [consultado 26 Jul 7/2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
- Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: Summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:441–8.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387–401.
- 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. *N Engl J Med*. 2006;354:899–910.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE-2012 (AVANCE VERSIÓN 4.0). Borrador de lista de comprobación de comparaciones indirectas (CI). SEFH 2012 [consultado 2 Feb 2013]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012;34:857–69.
- Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Fingolimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–70.
- BOT Plus Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: <http://botplusweb.portalfarma.com/>
- Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Boletín Oficial del Estado. 2010;126:45070 [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>
- Gisbert R, Brosa M. Base de Datos Costes Españoles en Salud eSalud. Oblikue Consulting [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Índice de precios al consumo Instituto Nacional de Estadística [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/varipc/index.do>
- Oyagüeza I, Casado MA, Farfan-Sedanob FJ, Apezteguía-Fernández C. Análisis de costes de natalizumab frente a fingolimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Gac Sanit*. 2012;26:34–69.
- Sánchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado MA. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España. *Rev Neurol*. 2011;53:129–38.
- European Medicines Agency. Assessment report: Gilenya Gilenya 108602/2011 [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf
- Heisen M, Treur M, Van-der-Hel W, Frequin S, Groot M, Verheggen B. Fingolimod reduces direct medical costs compared to natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands. *J Med Econ*. 2012;15:1149–58.
- Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis NICE technology appraisal guidance 254 [consultado 26 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA254>

29. Resubmission fingolimod (as hydrochloride), 0,5mg hard capsules (Gilenya®) No. (763/12). Scottish Medicines Consortium.
30. 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.
31. De Seze J, Borgel F, Brudon F. Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:263–73.