

*Trabajo práctico.
Diplomado en Salud Pública 2018.*

*Eficacia clínica y beneficio económico
del tratamiento con Alemtuzumab en pacientes
con esclerosis múltiple recurrente-remitente.*

M^a Jesús Ordiales Talavera.

ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	pág. 2
2.- INTRODUCCIÓN.....	pág. 3
3.- OBJETIVO/s.....	pág. 5
4.- METODOLOGÍA.....	pág. 5
5.- RESULTADOS.....	pág. 7
6.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	pág. 17
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pág. 20
ANEXOS.....	pág. 24
ABREVIATURAS.....	Pág. 26

1.- RESUMEN.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa crónica del sistema nervioso central (SNC) que provoca lesiones neurológicas persistentes. De etiología desconocida, la EM tiene, en España, una prevalencia aproximada de 100-125 casos/100.000 habitantes y supone la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes pudiendo llegar a reducir significativamente la esperanza de vida. Por este motivo, su adecuado manejo terapéutico, desde fases iniciales de la enfermedad, es esencial. La hipótesis de que un tratamiento temprano con fármacos de alta eficacia podría tener mejores resultados en el control y la evolución de la patología, mejorando desde el inicio la calidad de vida del paciente, hace necesaria la comparación de costes entre los distintos tratamientos.

Objetivos: conocer la eficacia clínica del tratamiento con alemtuzumab en pacientes con EMRR y compararla con la de otros fármacos con la misma indicación. Así mismo, se evaluará el coste a medio-largo plazo para valorar si su administración genera o no un beneficio económico para el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Metodología: revisión bibliográfica de las evidencias disponibles, en inglés o español, en cuanto a eficacia clínica y coste económico de alemtuzumab, comparándolas con las de natalizumab y fingolimod. Se acotó la fecha de publicación a los últimos 10 años para obtener resultados recientes.

Conclusiones: Una comparación indirecta de la eficacia mostraría mejores resultados para alemtuzumab en cuanto a disminución de las recaídas y de la progresión de la enfermedad. Respecto a los costes, basándose sólo en el gasto farmacológico, alemtuzumab sería una alternativa más cara a corto plazo (1-2 años) pero a los 5 años supondría un ahorro bastante importante para el Sistema Nacional de Salud. Esto es solo una aproximación ya que no hay estudios comparativos a largo plazo para constatar el ahorro de coste.

2.- INTRODUCCIÓN.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que se caracteriza por inflamación y desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC), cicatrización glial y daño neuroaxonal, lo que provoca lesiones neurológicas persistentes.¹ Aunque su etiología no es bien conocida, se postula una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral desencadenada por un estímulo ambiental desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto.^{2,3}

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos de EM según su evolución: (1) esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en la que se alternan períodos de recaída, también conocidos como brotes, en los que aparecen síntomas neurológicos debidos a una nueva lesión en el SNC, y etapas de estabilización de duración variable; (2) esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS) con acumulación progresiva de la discapacidad en la que las recaídas se solapan y no hay períodos bien definidos de remisión; (3) esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) con un curso progresivo desde el comienzo, sin brotes definidos pero con empeoramiento constante y (4) esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR) con evolución continua y sin remisión por superposición de brotes sin recuperación completa de estos.⁴ El 90% de los casos se inicia con brotes diagnosticándose como EMRR, evolucionando la mayoría de ellos hacia EMPS por acumulo de la discapacidad.

La EM tiene, en España, una incidencia anual de 3-5 casos/100.000 habitantes⁵ y una prevalencia aproximada de 100-125 casos/100.000 habitantes², calculándose unas 47.000 personas afectadas en nuestro país⁶. Supone la causa de discapacidad no traumática más frecuente en adultos jóvenes, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres y pudiendo llegar a reducir significativamente la esperanza de vida.^{1,3,5} Por este motivo, su adecuado manejo terapéutico, desde fases tempranas de la enfermedad, es

esencial. Este incluye tanto el control de la actividad clínica y radiológica intentando modificar el curso de la enfermedad como el tratamiento sintomático y rehabilitador de sus complicaciones.⁷ El inicio temprano con fármacos modificadores de la enfermedad (DMT) que prevengan de forma eficaz las recaídas conduce a un mejor control de la patología.⁸ Sin embargo, la escasez de evaluaciones económicas en el manejo de la EMRR, especialmente de fármacos de segunda línea, retrasa en ocasiones esa mejora temprana por no administrarse la alternativa óptima desde el principio de tratamiento.

En los últimos 20 años se han aprobado en la Unión Europea varios medicamentos para el tratamiento del curso de la enfermedad: inmunomoduladores, antagonistas de α -4- β integrina, análogos de esfingosina, agentes inmunosupresores y citotóxicos.² En España, el Consenso de Expertos de la Sociedad Española de Neurología¹ recomienda usar como primera línea de tratamiento en EMRR: interferón (INF) β -1b subcutáneo (SC), INF β -1a SC o intramuscular (IM) y acetato de glatirámico, de baja eficacia. Se reservan natalizumab intravenoso (IV), fingolimod oral y alemtuzumab IV, de elevada eficacia pero asociados a efectos adversos graves, como segunda línea de tratamiento para aquellos pacientes que no responden a la primera línea de tratamiento presentando brotes y/o acumulando discapacidad. Así mismo, natalizumab, fingolimod y alemtuzumab pueden valorarse como primera opción de tratamiento en casos que presentan una evolución rápida y agresiva de la enfermedad.^{1,2} En tercera línea se situarían las terapias combinadas y el trasplante autólogo de médula ósea y en cuarta posición la neuroprotección y la terapia con células madre, ambas alternativas aún en estudio seleccionándose solo en casos de fracaso del resto de tratamientos.³

En la actualidad, la estrategia más común es una “terapia de intensificación” en la que se comienza con DMT de baja eficacia pero menor riesgo y solo aquellos casos

que presentan un avance demostrado de la enfermedad mediante resonancia magnética recibirían DMT de alta eficacia.^{1,8} Sin embargo, la hipótesis de que un tratamiento temprano con DMT de alta eficacia podría tener mejores resultados en el control y la evolución de la patología, mejorando desde el inicio la calidad de vida del paciente⁸ hace necesaria la comparación de costes entre los distintos tratamientos.

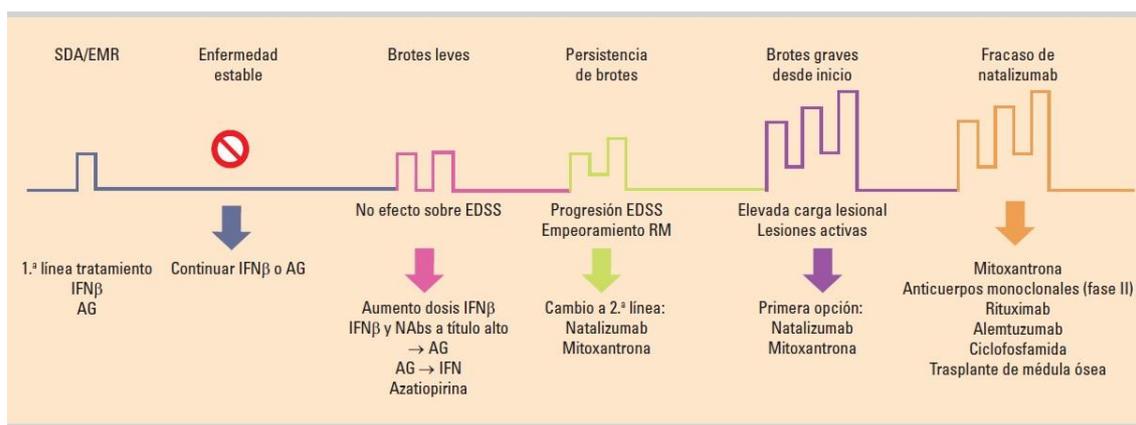


Fig. 1. Algoritmo terapéutico del grupo de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología. (AG: acetato de glatirámico; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EMR: esclerosis múltiple recurrente) Toma de Fernandez O. et al⁹

2.- OBJETIVOS.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer la eficacia clínica del tratamiento con alemtuzumab en pacientes con EMRR y compararla con la de otros fármacos empleados en el tratamiento de dicha patología. Así mismo, se evaluará el coste a medio-largo plazo de los distintos tratamientos de segunda línea para valorar si, la administración de alemtuzumab, genera o no un beneficio económico para el Sistema Nacional de Salud (SNS).

3.- METODOLOGÍA.

Revisión bibliográfica de las evidencias disponibles en cuanto a eficacia clínica de los distintos fármacos autorizados para el tratamiento de la EMRR. Partiendo de la información recogida en las distintas fichas técnicas, obtenidas de la web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), se amplió la documentación llevando a cabo una

búsqueda sistemática en las bases de datos de PubMed, Pizarro, a través de SaludTeca, Google Académico y Cochrane, así como en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), el repositorio Gredos de la Universidad de Salamanca y el repositorio abierto de la Universidad de Cantabria, para identificar revisiones, informes, estudios comparativos, ensayos y estudios clínicos, e informes de posicionamiento terapéutico. Los costes farmacológicos de los tratamientos se obtuvieron a través de BotPlus, la base de datos de los medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) y se ajustaron teniendo en cuenta el descuento del 7,5% sobre el precio de venta del laboratorio (PVL) según se recoge en el RD-Ley 8/2010. También se visitaron las webs de la Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM), de la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MS) y de MSBase Neuro-Immunology Registry.

Teniendo en cuenta que la autorización de alemtuzumab según ficha técnica es el tratamiento de la EMRR en adultos que presenten enfermedad activa definida con manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética que i) no responden a tratamientos previos con fármacos de primera línea o en los que ii) natalizumab y fingolimod no son alternativas adecuadas, así como pacientes con curso rápido y agresivo de la enfermedad, la eficacia y costes de alemtuzumab se comparará en este estudio solo con natalizumab y fingolimod, aprobados para las mismas indicaciones.

En la búsqueda se incluyeron los términos “alemtuzumab” OR “natalizumab” OR “fingolimod” AND “esclerosis múltiple”/“multiple sclerosis”, combinándolos con “eficacia”/“effectiveness” o “coste/s”/“cost” para obtener resultados más precisos. Se acotó el período de publicación de 2008 a 2018 ya que la fecha de autorización de alemtuzumab para el tratamiento de esta patología fue el 20 de diciembre de 2013. Se seleccionaron solo textos en inglés o español. Respecto a valoración económica, la

búsqueda no dio demasiados resultados descartándose además varios por evaluar fármacos de 1ª línea de tratamiento. No obstante dichos estudios sirvieron, junto con los cuatro seleccionados, de modelo para la valoración de costes en el momento actual.

4.- RESULTADOS.

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab es un anticuerpo IgG1k monoclonal murino humanizado dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD52, presente en grandes cantidades en los linfocitos T (CD3+) y B (CD19+) y, en menor medida, en los linfocitos citolíticos NK, monocitos y macrófagos. La expresión de dicho antígeno es mínima en neutrófilos, células plasmáticas o células madre de la médula ósea. Su unión al Ag CD52 provoca la muerte celular por citólisis mediada por anticuerpos o por activación del complemento. Ello supone una rápida y duradera depleción de linfocitos B y T, seguida de repoblación lenta. Actualmente, se desconoce su mecanismo de acción en EM aunque se cree que dicha depleción y su posterior repoblación tienen un efecto inmunomodulador reduciendo la posibilidad de recaídas y retrasando la evolución de la enfermedad.^{2,10}

La eficacia de alemtuzumab se evaluó inicialmente en tres ensayos clínicos ^[10-18] comparándose con la del INFβ-1a SC de amplia experiencia en el tratamiento de EMRR y en el que se incluyeron pacientes con EM activa definida esta por al menos 2 recaídas durante los 2 años anteriores y, en el caso del estudio CAMMS223 una o más lesiones del SNC contrastadas.

- CAMMS223¹¹: ensayo en fase II, aleatorizado, ciego para el evaluador (neurólogos tratantes y pacientes no eran ciegos) que incluyó a 334 pacientes con EMRR de menos de 3 años de evolución y puntuación en la escala del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS) < 3. Los pacientes recibieron en

proporción 1:1:1, INFβ-1a SC en dosis habituales de 44μg 3 veces por semana, o alemtuzumab IV 12 o 24 mg/día durante 5 días consecutivos el primer mes y durante 3 días en los meses 12 y 24. Solo uno de cada cuatro pacientes recibió la dosis de alemtuzumab correspondiente al mes 24 ya que la administración del fármaco a estudio se suspendió por aparecer casos de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) incluyendo un caso mortal.

Pese a ello, los resultados de eficacia fueron muy favorables para alemtuzumab y semejantes para ambas dosis. El riesgo de progresión de la discapacidad, basándose en el grado de discapacidad mantenida (SAD), se redujo en un 71% ($p<0,001$), la tasa de recaídas/brotos en un 74% ($p<0,001$); se evidenció una disminución en la escala EDSS de 0,39 puntos en los pacientes que recibieron alemtuzumab frente al incremento del 0,38 en el grupo que recibió INFβ-1a, permaneciendo el 80% de los que recibían alemtuzumab libres de brotes (frente al 52% de INFβ-1a). Así mismo, el descenso del volumen cerebral observado en estos pacientes fue del 0,2% en INFβ-1a mientras que con alemtuzumab hubo un aumento del 0,9%. Este último hallazgo planteó el posible potencial neuroprotector del fármaco.

- CAMMS323 (CARE-MS I)^{12,16}: estudio en fase III a dos años, aleatorizado y, como en el caso anterior, ciego para el evaluador. Incluyó a 581 pacientes con EMRR naïve, es decir, que no habían recibido tratamiento previo, con una evolución máxima de la enfermedad de 5 años desde diagnóstico que hubieran tenido un brote en el último año o dos en los dos anteriores. Recibieron (proporción 2:1) alemtuzumab IV 12mg/día durante 5días el primer mes y durante 3 días en el mes 12 o INFβ-1a SC 44μg 3 veces por semana.

Alemtuzumab redujo la tasa de recaídas en un 54,9% respecto a INFβ-1a (ARR 0,18 vs 0,39; p<0,001). El 77% no presentó brotes frente al 58,7% de los tratados con INFβ-1a. Igual que en CAMMS223, se comprobó menor pérdida de volumen cerebral, el porcentaje de pacientes con lesiones nuevas o aumentadas (realizadas con contraste de gadolinio) también fue menor. Un 74% de los pacientes tratados con alemtuzumab se mantuvieron libres de actividad clínica (sin brotes y sin progresión confirmada de la discapacidad) frente al 56% del grupo tratado con INFβ-1a. El 39% además no presentó ni actividad clínica ni radiológica (lesiones captadoras de contraste nuevas o aumentadas) vs. al 27% de los tratados con INFβ-1a.

Sin embargo, en la determinación del riesgo de progresión de la discapacidad así como de cambio en EDSS no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.

- CAMMS324 (CARE-MS II)¹³: estudio en fase III a dos años, aleatorizado, dosis y evaluador ciegos, en el que 840 pacientes recibieron en proporción 2:2:1 alemtuzumab IV (dosis 12 y 24 mg/día respectivamente en ciclos iguales a los de los estudios anteriores) o INFβ-1a SC (dosis 44μg cada 3 días). Al poco de empezar el estudio se abandonó la dosis de 24mg/día de alemtuzumab, variando la proporción de los tratados a 2:1. Los pacientes seleccionados debían tener una progresión de la enfermedad <10 años desde diagnóstico, haber sido tratados previamente con INFβ-1a o glatirámero y haber padecido al menos dos brotes en los años previos (uno de ellos al menos en los últimos 12 meses). Es decir, los casos seleccionados para estudio tenían una respuesta subóptima al tratamiento con inmunomoduladores administrados.

Se evidenció una reducción en la ARR del 49.9% ($p < 0,0001$) y un 65,4% (vs. 46,7%) se mantuvo libre de brotes a los dos años ($p < 0,0001$). En este caso, si se observaron diferencias estadísticamente significativas en la progresión de la discapacidad, con una reducción del 42% ($SAD_{ALEMTUZUMAB}=13\%$ vs $SAD_{INF}=20\%$, $p=0,0084$). La puntuación en la escala EDSS se redujo 0,17 puntos con alemtuzumab mientras aumentaba 0,24 puntos en el otro grupo. El 22% presentó reducción confirmada de la discapacidad y el 46% (vs 68%) mostró lesiones nuevas o aumentadas. Se evidenció freno en la pérdida de volumen cerebral y el porcentaje de lesiones aumentadas realizadas con contraste de gadolinio también fue menor en los tratados con alemtuzumab. El 60% (frente al 41%) estuvo libre de actividad clínica y el 42% (frente al 14%) tanto de actividad clínica como radiológica.

(ver tablas 1 y 2, ANEXO I)

- Un cuarto estudio de extensión, CAMMS03409, no controlado, ciego para el evaluador, recoge tanto información adicional de eficacia y seguridad a largo plazo.^{2,10} Además, datos de seguimiento de los pacientes que participaron en los estudios en fase II y III reprodujeron los resultados obtenidos en dichos ensayos: alemtuzumab produjo estabilización de la enfermedad mejorando la discapacidad un 67,8% (según SAD de 6 meses)¹⁹ y un estudio de extensión de CAMMS223²⁰ registró reducción del 69% en la ARR y del 72% en SAD. En definitiva, mostraron que después del tratamiento con alemtuzumab más de la mitad de pacientes no tenían evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA). Los datos presentados en el 32º Congreso del Comité Europeo de Tratamiento e Investigación de la Esclerosis Múltiple reflejaban que más de la mitad de los pacientes de los ensayos mantuvieron efectos positivos durante 6 años.²¹

La administración de alemtuzumab puede provocar efectos adversos entre los que destacan, por su frecuencia y/o gravedad, reacciones a la perfusión del fármaco (necesaria administración previa de corticoides, generalmente metilprednisolona), infecciones por afectación del sistema inmune, PTI y trastornos tiroideos (hiper o hipotiroidismo). Es necesario controlar periódicamente al paciente tratado (cada 3-6 meses según criterio del neurólogo especialista) para descartar presencia de anticuerpos anti-virus JC y se debe administrar aciclovir previo tratamiento para evitar contagios por herpesvirus.¹⁰

NATALIZUMAB

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), proteína de superficie de todos los leucocitos menos los neutrófilos. La unión del fármaco a la subunidad $\alpha 4$ de dicha proteína previene la migración de los leucocitos (excepto neutrófilos) a través del endotelio al parénquima afectado y la inflamación mediada por la unión de dicha subunidad a sus receptores diana en la molécula de adhesión vascular1 (VCAM-1). En condiciones fisiológicas normales, VCAM-1 no se expresa en el parénquima del encéfalo, sin embargo en la EM la interacción de $\alpha 4\beta 1$ con VCAM-1 y el ligando segmento de conexión 1(CS-1) y la osteopontina constituyen el mecanismo de migración y la adhesión de los leucocitos al parénquima encefálico perpetuándose la cascada inflamatoria. El bloqueo de las interacciones entre $\alpha 4\beta 1$ con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado reduciendo así la formación y extensión de lesiones.^{14,22}

La eficacia de natalizumab fue evaluada inicialmente en el ensayo AFFIRM^{22,24}, controlado, doble ciego y de dos años de duración, en el que se incluyeron 942 pacientes con diagnóstico de EMRR, que presentaron un brote en los 12 meses previos,

y no habían recibido tratamiento en los últimos 6 meses. Todos ellos tenían una duración de la enfermedad de 5 años desde diagnóstico y una puntuación entre 0 y 5 EDSS. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir, en proporción 2:1, natalizumab 300 mg IV o placebo cada cuatro semanas hasta un total de 30 perfusiones. Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas y en los momentos de sospecha de brote. Los pacientes tratados con natalizumab tuvieron una ARR 32% inferior al grupo placebo (0,26 natalizumab vs 0,85 placebo) y el 67% no sufrió un nuevo brote (frente al 41% del grupo placebo). El SAD, entendido como aumento sostenido de 1 punto en la escala EDSS si la puntuación basal era ≥ 1 o aumento sostenido de 1,5 puntos si la basal=0, se redujo un 42% a los dos años. Se observaron lesiones nuevas o crecientes en T2 y en T1 realizadas con gadolinio en mayor proporción, así como un aumento del volumen cerebral, en el grupo que recibió placebo. Ambos datos reforzarían la idea de que natalizumab también puede actuar suprimiendo la actividad inflamatoria presente en el área enferma.^{3,18}

Otro estudio de fase III, denominado SENTINEL, incluyó a pacientes que a pesar de ser tratados con INF β -1a IM habían sufrido un brote en los 12 meses previos y a los que se les administró ambos fármacos. La terapia combinada redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en un 24% y la ARR más que la monoterapia con INF β -1a y se apreciaron menos lesiones nuevas.³ Aunque no hay ensayos de natalizumab frente al tratamiento estándar, se han comparado los datos obtenidos en el estudio AFFIRM y los procedentes de revisiones sistemáticas para INF β -1a y glatirámero que arrojan resultados favorables para el natalizumab¹⁸: mayor reducción de las recaídas o brotes (aproximadamente el doble de la reducción observada con INF β -1a y glatirámero) y menor SAD a los dos años. Así mismo, estudios observacionales comprobaron natalizumab que mejoró tanto la discapacidad como el número de brotes en los

pacientes evaluados, aunque el porcentaje de pacientes libre de recidiva disminuyó con el paso de los meses.²⁵ La principal limitación de este tipo de estudios es que efectividad y seguridad no pueden ser establecidas adecuadamente por no disponer de un grupo control de referencia.

Actualmente, con los datos reflejados en los estudios mencionados natalizumab constituye una alternativa terapéutica óptima para pacientes refractarios o con formas agresivas de EM aunque hay que valorar las posibles reacciones adversas que pueden aparecer tras administración. La mayor parte de las notificadas están asociadas a la perfusión del fármaco, incluidas reacciones de anafilaxia, aumento de infecciones por inhibición del sistema inmune y, lo que es más preocupante, se han notificados casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) patología cerebral generalmente fatal asociada a la presencia del virus JC. Ello hace necesario la realización periódica antibiogramas para descartar la infección.¹⁹

FINGOLIMOD

Fingolimod es un profármaco que actúa inmunomodulador del receptor de esfingosina-1-fosfato. Tras metabolismo por la esfingosina-quinasa se transforma en fingolimod-fosfato, forma activa que actúa como antagonista del receptor S1P1 de la esfingosina en la membrana de linfocitos y neuronas. Dicho receptor está implicado en procesos de migración de linfocitos desde los ganglios a tejidos periféricos. Su inhibición implica redistribución linfocitaria cuya consecuencia es la reducción de la infiltración patológica de linfocitos en el SNC disminuyendo las posibles lesiones neurológicas asociadas. Además, atraviesa la barrera hematoencefálica, uniéndose a receptores S1P1 de las neuronas, lo que podría contribuir al efecto farmacológico. Fue el primer inmunomodulador disponible por vía oral.^{9, 26}

Su eficacia fue demostrada en dos ensayos²⁶ con pacientes con EMRR al menos 2 brotes en los dos años anteriores o al menos un brote durante el año anterior. El estado de discapacidad establecido por la EDSS se fijó entre 0 y 5,5.

- D2301 (FREEDOMS): ensayo en fase II de dos años de duración, aleatorizado, doble ciego en la que 1272 pacientes, con EDSS al inicio de 2 puntos, recibieron 0,5mg de fingolimod (n=425), 1,25mg de fingolimod (n=429) o placebo (n=418). La ARR se redujo un 45% (0,40 placebo vs 0,18 fingolimod), el SAD a las 12 semanas fue 17% (SAD_{placebo}=24%) y el porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses un 24% mayor (70% tratados no presentaron brotes frente al 24% de los que recibieron placebo). En los casos tratados con fingolimod no se apreciaron lesiones nuevas ni realzadas ni tampoco aunque si una disminución del volumen cerebral. Ningún criterio reveló diferencias significativas entre las dos dosis administradas. Los sujetos que completaron el estudio pudieron entrar en el ensayo de extensión D2301E1 en el que se constató una disminución en la ARR respecto al ensayo inicial, con ambas dosis.
- D2309 (FREEDOMS 2): ensayo en fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, con pacientes con EDSS al inicio de 2,5 puntos. Se obtuvieron resultados similares.

Posteriormente, en el ensayo D2302 (TRANSFORMS)¹⁸, ensayo de fase III de un año de duración, aleatorizado, doble ciego y enmascaramiento, controlado con INF β -1a, los resultados obtenidos fueron: reducción de la ARR (0,16 vs 0,33) y de la progresión de la discapacidad (6% vs 8%) respecto al control; mayor porcentaje de pacientes sin brotes a los 12 meses y no se apreciaban lesiones neurológicas nuevas ni cambio de volumen cerebral. La investigación siguió con el estudio de extensión D2302E1.²⁸ Los resultados de todos estos estudios mostraron reducción consistente y

estadísticamente significativa de la progresión de la enfermedad, confirmando la eficacia del fármaco en el tratamiento de la EMRR.

En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes cabe destacar leves alteraciones en el sistema respiratorio (tos, flemas...), aumento de infecciones y particularmente, como en el caso de alemtuzumab, aumento de transaminasas, por el herpes virus que hace necesaria administración previa de antivirales (aciclovir generalmente) y específicamente alteración del ritmo cardiaco (bradicardia principalmente pero también notificados casos de taquicardia) así de la despolarización del miocardio (prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes...). Esto último desaconseja por completo su administración en pacientes con patología cardiaca especialmente si están siendo tratados con β -bloqueantes. El aumento de transaminasas hace necesario control complementario a los establecidos periódicamente para esta patología.²³

EFICACIA COMPARATIVA

Estudios más recientes^[27-29] han comparado la eficacia de las distintas DMT en EMRR ya que los ensayos clínicos de cada una no tenían siempre el mismo grupo control (placebo o INF β -1a principalmente) y por ello la variación de dicha magnitud y cómo se produce esta no estaba claramente establecida:

- Tras localizar 28 ensayos aleatorizados en una revisión sistemática, se realizó un metanálisis para estimar las ARR comparativas y los SAD (a los 3 y 6 meses)²⁷. Si bien en todas las terapias se observaba reducción de ARR esta variaba entre un 15-36% en las de 1ª línea de tratamiento y un 50-69% para alemtuzumab, natalizumab y fingolimod (también dimetilfumarato). El SAD se redujo a los tres meses en un 19-28% para INF β , glatirámero y fingolimod, en un 38-45%

para INFβ-pegilado y natalizumab, y en un 68% para alemtuzumab. Las estimaciones eran muy similares a los seis meses.

- Un estudio de cohortes internacional²⁸, empleando los datos clínicos de pacientes con 65 años o menos, diagnóstico clínico EMRR de no más de 10 años, con exposición (tratamiento) a alguna de las terapias en estudio, puntuación EDSS <6-5, comparó: 1) ARR, 2) riesgo acumulativo de recaídas, 3) acumulación de la discapacidad y 4) eventos de mejora de la discapacidad. Los resultados fueron los siguientes:

	Alemtuzumb	Natalizumab	Fingolimod	INFβ
ARR	0,19	0,20	0,34	0,53

Alemtuzumab y natalizumab parecen tener efectos similares sobre la tasa de

recaída, siendo esta menor en ambos que en fingolimod y/o INFβ. La probabilidad de acumulación de discapacidad fue semejante en todos los tratamientos. Y en cuanto a la probabilidad de mejora de la discapacidad adquirida, natalizumab destaca sobre resto de los tratamientos.

COSTES ECONÓMICOS

La comparación indirecta de fingolimod con natalizumab³⁰, teniendo en cuenta que las ARR son bastante diferentes, concluyó que fingolimod era eficiente como tratamiento de 2ª línea en EMRR, generando ahorros para el SNS. Ello se debe a que sólo se calcularon gastos directos para un horizonte de 2 años y considerando una ARR media de 0,22 para ambos fármacos. Los costes fueron 40.914,72€ para fingolimod y 45.890,53€ para natalizumab, suponiendo un ahorro para el SNS de 4.363,63€ la administración de fingolimod y correspondiéndose este a una reducción de costes de administración y tratamiento.

Igualmente, el análisis de minimización de costes comparando los tres fármacos en cuestión llevado, a cabo por el Instituto Nacional Holandés de Atención Médica³¹, ponía de manifiesto un ahorro para el sistema sanitario si se administraba alemtuzumab en vez de natalizumab o fingolimod. Los costes totales de alemtuzumab, para un horizonte de 5 años, suponían un ahorro de 30.327€ respecto a fingolimod y de 42.522€ respecto a natalizumab teniendo en cuenta que no contabilizaron los costes por monitoreos complementarios como, por ejemplo, la determinación de seropositividad del virus JC. (*ver ANEXO II*)

En la *tabla 4 (ver ANEXO III)* se muestran los datos de un análisis reciente, con horizonte temporal de 20 años³², en el que alemtuzumab dominó a todas las demás alternativas en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC, QALY de sus siglas en inglés). Excluido alemtuzumab, el más efectivo respecto a AVAC sería natalizumab. Por último, mencionar que el coste de una recaída (fijada cada 3 meses) en Europa es, actualmente, 21885€³³.

5.- DISCUSIÓN y CONCLUSIONES.

La comparación directa de la eficacia de ambos fármacos no es posible debido la escasa evidencia de estudios entre ambos. No obstante, con una comparación indirecta a partir de resultados de sus respectivos estudios clínicos podemos obtener una visión aproximada de la eficacia de uno respecto a los otros pero no debe obviarse que las características de inclusión (basales, tratamientos previos, EDSS, progresión de la enfermedad en años, etc.) de los pacientes en los diferentes ensayos, el seguimiento de estos y el diseño del propio estudio distan entre sí. Prueba de ello es la siguiente tabla comparativa, en la que alemtuzumab destacaría en eficacia respecto a los otros dos fármacos:

Ensayo	Fármaco	Control	Progresión de la enfermedad: Disminución SAD (%)	Mejora de la recaídas: Disminución ARR (%)
CAMMS223	ALEMTUZUMAB	INFβ-1a	71	74
CAREMS-I	ALEMTUZUMAB	INFβ-1a	Diferencias no significativas	54,9
CAREMS-II	ALEMTUZUMAB	INFβ-1a	42	49,4
AFFIRM	NATALIZUMAB	PLACEBO	42	32
SENTINEL	NATALIZUMAB	*	(> que monoterapia)	24
FREEDOMS	FINGOLIMOD	PLACEBO	45	70
FREEDOMS-II	FINGOLIMOD	PLACEBO	“	“
TRANSFORM	FINGOLIMOD	INFβ-1a	6 (vs. 8% de INFβ-1a)	0,16 (vs 0.33 de INFβ-1a)

*estudio observacional (no grupo de referencia o control)

En cuanto a los costes, la evidencia disponible también sitúa a alemtuzumab como la mejor de las opciones tanto en el campo económico como en el de calidad de vida del paciente, visión muy importante dado el grado de discapacidad que acaba provocando la enfermedad. En función a dicha evidencia, suponiendo que la tasa de recaída (ARR) fuera la misma para los 3 fármacos, que los controles periódicos fueran exactamente iguales y que no se produjera ningún brote nuevo para los horizontes de 1, 2 y 5 años, es decir, si sólo nos basáramos en el gasto farmacológico: alemtuzumab sería una alternativa más cara a corto plazo (1-2 años) pero a los 5 años supondría un ahorro bastante importante para el SNS.

Coste farmacológico y tipo de administración.				
	Alemtuzumab		Natalizumab	Fingolimod
Tipo de administración	Intravenoso		Intravenoso	Oral
Frecuencia de administración	1 vez cada 24h.		1 vez cada 4 semanas	1 vez cada 24h.
Total administraciones al año	5 (1eraño)	3 (2º año)	13	365
Dosis por administración	12mg	12mg	300mg	0,5mg
Coste farmacológico por administración	7500€	7500€	1636,85€	57,14€
Coste farmacológico por administración con dto. 7,5%	6937,50€	6937,50€	1514,09€	52,85€
Coste tratamiento completo/año	34.687,50€	20.812,50€	19.683,17€	19.290,25€
Coste a los 2 años			55.500,00€	39.366,34€
Coste a los 5 años			55.500,00€	98.415,85€

Diferencia de costes respecto Alemtuzumab

	1 año	2 años	5 años
Natalizumab	-15.004,33€	-16.133,66€	+42.915,85€
Fingolimod	-15.397,25€	-16.919,50€	+40.951,25€

(Entiéndanse resultados negativos como ahorro respecto a ALT, y positivos como mayor gasto)

Además del coste farmacológico³⁴ deben tenerse en cuenta estancias en el hospital, coste de administración del tratamiento en hospital de día, tratamiento previo a

administración, visita a distintos especialistas (neurólogo, cardiólogo, medicina preventiva...) y las pruebas complementarias. Así como el coste del tratamiento en caso de recaída o brote. En la *tabla 5 (ver ANEXO IV)* se muestran los costes y frecuencias habituales.³⁰

Otra consideración a tener en cuenta es que estas comparativas solo recogen los costes directos relacionados con la enfermedad dejando atrás los indirectos que deben cubrir los pacientes y/o sus familiares (discapacidad acumulada que puede derivar en incapacidad temporal o permanente, afectación psicológica, reacciones adversas, desplazamientos, etc.). Se ha comprobado que el tratamiento con DTM de alta eficacia ofrece un control mejorado de la actividad de recaída, estabilizando o disminuyendo la progresión de la enfermedad y la discapacidad asociada. Por ello, pese a los elevados costes de las distintas DMT de alta eficacia deberían también valorarse otros factores asociados puesto que la terapia retrasada puede marcar la calidad de vida futura de los pacientes.

En definitiva, los estudios disponibles deben considerarse sólo una aproximación y se requieren estudios comparativos a largo plazo para constatar el ahorro y, aún más importante, la seguridad puesto que no se puede saber ni con los ensayos clínicos ni con los estudios comparativos si el fármaco puede tener efectos adversos a largo plazo más graves de los detectados. No obstante, tanto alemtuzumab como natalizumab, seguidas de fingolimod, pueden considerarse inmunoterapias altamente efectivas y viables para el tratamiento de la EMRR. A día de hoy, la decisión del tratamiento con una u otra opción debe estar principalmente regida por sus perfiles de seguridad, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos, de las características fisiopatológicas del paciente a tratar y, en menor medida, del coste económico pues como se ha comprobado, en no muchos años, este se recupera.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ara Callizo J.R, Fernández Fernández O, García Merino A, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Revisión del consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2017; 32 (2):113-119.
2. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alemtuzumab. PT/V1/0904215; 2015 [consultado julio 2018]. Disponible en: [http://itp-alemtuzumab-lemtrada.pdf/](http://itp-alemtuzumab-lemtrada.pdf)
3. Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Nuevos fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple. *FMC*. 2011; 18(9):582-588.
4. Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM). [consultado 20 agosto 2018]. Disponible en: <https://aedem.org/esclerosis-m%C3%BAltiple/tipos-de-esclerosis-m%C3%BAltiple>
5. World Health Organization. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas sclerosis resources in the world 2008. [consultado 20 agosto 2018]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf
6. Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM). [consultado 20 agosto 2018]. Disponible en: <https://aedem.org/esclerosis-m%C3%BAltiple/%C2%BFqu%C3%A9-es-la-esclerosis-m%C3%BAltiple>
7. Díaz Sánchez M, Jiménez Hernández M.D. Tratamiento de las enfermedades desmielinizantes. *Esclerosis múltiple. Medicine*. 2016; 12 (23):1337-1349.
8. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016; 23(Pt.9)
9. Fernández O, Fernández V.E, Guerrero M. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine*. 2015; 11(77):4622-33.
10. EMA. Ficha técnica de Lemtrada®; 2013 [Acceso julio 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf
11. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359(17):1786-1801.

12. Cohen AJ, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a as first-time treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856):1819-1828.
13. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856):1829-1839.
14. Arroyo R, Casanova I, Galán Sánchez-Seco V. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Med Clin*. 2014; 143(Supl3):30-34.
15. Shi S, Zhang J, Zhang Y, et al. Alemtuzumab versus interferón beta 1a para la esclerosis múltiple recurrente-remitente. *Cochrane*. 2017. [consultado 24 agosto 2018] Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD010968/alemtuzumab-versus-interferon-beta-1a-para-la-esclerosis-multiple-recurrente-remitente>
16. Coles J, Fox E.J, Wynn D, et al. Alemtuzumab improves neurological functional system in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci*. 2016; 363:188-194.
17. Bramanti P, Guarnera C, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2017; 13:871-879.
18. MS Therapeutics Ltd; University of Bristol. New and emerging immune-targeted drugs for the treatment of múltiple sclerosis. *BJCP*. 2013; 78(1):33-43
19. Costelloe L, Tuohy O, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):208-215.
20. Coles AJ, Fox E, Vladic a, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012;78(14):1069-1078.
21. Berkovich R, La Ganke HB, et al. Durable effect of alemtuzumab on disability improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on a prior therapy. *Neurology*. Presented at the AAN Meeting 2015 in Washington. *Neurology*. 2015
22. EMA. Ficha técnica de Tysabri®. 2006 [consultado julio 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
23. Giuliani G, Pucci E, Solari A, et al. Natalizumab para la esclerosis múltiple recurrente-remitente. *Cochrane*. 2011. [consultado 24 agosto 2018] Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD007621/natalizumab-para-la-esclerosis-multiple>

24. Galetta S, Havrdova E, Hutchinson M. Efecto del natalizumab sobre la actividad de la enfermedad clínica y radiológica en la esclerosis múltiple: un análisis retrospectivo del estudio Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM). *Neurol Arg.* 2010;2(1):58-67
25. Casanova B, Fernández-Megía M.J, Magraner M.J. Evaluación de la efectividad y la seguridad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante. *Farm Hosp.* 2011;35(2):75-79.
26. EMA. Ficha técnica de Gilenya®. 2011. [acceso julio 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPARProduct_Information/human/002202/WC500104528.pdf
25. Firwana B, La Mantia L, Tramacere I, et al. Fingolimod para la esclerosis múltiple recurrente-remitente. *Cochrane.* 2016. [consultado 22 de agosto 2018] Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/CD009371/fingolimod-para-la-esclerosis-multiple-recurrente-remitente>
26. Barhkof F, Comi G, Khatri B, et al. Comparison of fingolimod with interferón beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011; 10:520-529.
27. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2026; 9:23-30
28. Brown JW, Kalincik T, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Neurology.* 2017;16(4):271-281
29. Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health. 2013. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *CADTH Therapeutic Reviews* 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24279002>
30. Crespo C, García-Ruiz A, Izquierdo G, et al. Análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab en segunda línea de tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología.* 2014;29(4):210-217
31. Heisen M, Piena M.A, Wormhoudt W, et al. Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands. *J Med Econ.* Versión aceptada (18 de junio de 2018)

32. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Klemp m. A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs used for multiple sclerosis. *J Clin Med Res.* 2018;10(2):88-105
33. Berg J, Kobelt G, Thompson A, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal.* 2017; 23(8):1123–1136
34. BotPlus [internet]: Base de Datos del Medicamento del CGCOF. 2018. [consultados 19 agosto 2018] Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

ANEXO I

Resultados comparativos de los estudios clínicos, fase II y III, de alemtuzumab.

Tabla 1 (Tomada de Galán Sánchez-Seco V, et al.(14)
Resultados de eficacia en los ensayos realizados con alemtuzumab

Ensayo	Diseño	n	Progresión de la discapacidad (EDSS), % (p)	ARR, % (p)
CAMMS223	Frente a IFN	334	-71 (< 0,001)	-74 (< 0,001)
CARE-MS-I	Frente a IFN	581	(n.s.)	-54,9 (< 0,001)
CARE-MS-II	Frente a IFN	840	-42 (0,0084)	-49,4 (< 0,0001)

AAR: tasa anualizada de brotes; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke; IFN: interferón; n.s.: no significativo.

Tabla2. Resultados de los estudios clínicos en fase II y III de alemtuzumab (vs. INFB-1a) en EMRR
Tomada de Guarnera C, Bramanti P, et al. (17)

Features	CAMMS223 ⁷ 12 and 24 mg	CARE MS I ⁸ 12 mg	CARE MS II ⁹ 12 mg
Inclusion criteria	Active RRMS: ≥ 2 relapses in the previous 2 years and ≥ 1 Gd-positive lesion; treatment naïve; EDSS ≤ 3 ; onset ≤ 3 years	Active RRMS: ≥ 2 relapses in the previous 2 years and ≥ 1 relapse in the previous year; treatment naïve; EDSS ≤ 3 ; onset ≤ 5 years	Active RRMS: ≥ 2 relapses in the previous 2 years and ≥ 1 relapse in the previous year; relapsing on prior DMT; EDSS ≤ 5 ; onset ≤ 10 years
Relapse rate reduction with alemtuzumab compared to that with IFN β 1a	74% ($P < 0.001$)	54.9% ($P < 0.0001$)	49.4% ($P < 0.0001$)
ARR	0.10 versus 0.36	0.18 versus 0.39	0.26 versus 0.52
Reduction in SAD of alemtuzumab compared to IFN β 1a	71% reduction: 75% with alemtuzumab 12 mg and 67% with alemtuzumab 24 mg	No significant reduction	42% reduction
Mean EDSS change	0.39 point improvement with alemtuzumab; worsening by 0.38 points with IFN β 1a ($P < 0.001$)	No changes	0.17 point improvement with alemtuzumab; worsening by 0.24 points with IFN β 1a ($P < 0.0001$)
Patients relapse free	80% with alemtuzumab: 77% with 12 mg dose, 84% with 24 mg dose; 52% with IFN β 1a; $P < 0.001$ (at 36 months)	78% with alemtuzumab; 59% with IFN β 1a; $P < 0.0001$ (at 2 years)	65% with alemtuzumab; 47% with IFN β 1a; $P < 0.0001$ (at 2 years)

Abbreviations: ARR, annual relapse rate; DMT, disease-modifying therapy; EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd, gadolinium; IFN β 1a, interferon β 1a; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis; SAD, sustained accumulation of disability.

ANEXO II

Incremento de costes respecto alemtuzumab.

Tabla 3. Incremento de costes respecto alemtuzumab. Tomada de Piena et al (31)

	Drug acquisition	Administration	Monitoring	Total discounted costs (95% CI)	Incremental costs (95% CI)
Alemtuzumab	€65,701	€5,307	€8,709	€79,717 (€76,779; €83,036)	-
Fingolimod	€104,111	€370	€5,563	€110,044 (€108,618; €111,716)	- (-€27,536; €30,327) €32,579
Natalizumab	€99,311	€17,732	€5,195	€122,238 (€116,317; €129,754)	- (-€36,186; €42,522) €50,238

Incremental costs were calculated with respect to alemtuzumab; thus, negative incremental costs reflect cost savings associated with alemtuzumab. CI: confidence interval.

ANEXO III

Análisis coste-efectividad con horizonte a 20 años.

Table 4. Resultados de análisis coste-efectividad para un horizonte temporal de 20 años. Tomada de Hamidi V. et al. (32)

Drugs	Total costs (EUR)	Effects (QALYs)	Incremental cost (EUR)	Incremental effect (QALYs)	ICER (EUR/QALY)
Alemtuzumab (Lemtrada)	547,068	8.05			Dominant
Interferon beta-1b (Extavia)	673,690	7.40	126,622	-0.64	Dominated by alemtuzumab
Interferon beta-1b (Betaferon)	680,013	7.40	132,945	-0.64	Dominated by alemtuzumab
Glatiramer acetate 20 mg (Copaxone) ^b	698,506	7.31	151,438	-0.73	Dominated by alemtuzumab
Peg-interferon beta-1a (Plegridy)	704,857	7.56	157,789	-0.48	Dominated by alemtuzumab
Teriflumide (Aubagio)	707,862	7.38	160,794	-0.67	Dominated by alemtuzumab
Interferon beta-1a 22 µg (Rebif)	725,854	7.21	178,786	-0.84	Dominated by alemtuzumab
Interferon beta-1a 30 µg (Avonex)	729,802	7.27	182,734	-0.77	Dominated by alemtuzumab
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif)	734,347	7.32	187,279	-0.72	Dominated by alemtuzumab
Dimethyl fumarate (Tecifidera)	749,222	7.52	202,154	-0.52	Dominated by alemtuzumab
Natalizumab (Tysabri)	779,977	7.63	232,909	-0.41	Dominated by alemtuzumab
Fingolimod (Gilenya)	786,464	7.43	239,396	-0.62	Dominated by alemtuzumab

QALY: quality-adjusted life year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio. ^aThe results are rounded in accordance to the calculations in the probabilistic model, which operates with several decimals. ^bBased on the effect estimates and the annual drug costs, it is highly probable that glatiramer acetate 40 mg three times/week will be as cost-effective as glatiramer acetate 20 mg /day (given all the other parameters are the same).

ANEXO IV

Coste y volumen de los recursos utilizados en administración, mantenimiento y pruebas complementarias. (Tomada de Crespo C, et al.³⁰)

	Coste (€)
Administración y monitorización	
Hospital (estancia)	478,40
Hospital de día (visita)	181,08
Visita neurólogo	94,81
Visita enfermería	24,32
Visita oftalmólogo	94,81
Visita cardiólogo	94,81
Pruebas complementarias	
Hemograma	6,22
Bioquímica (Perfil general)	6,22
Transaminasas	4,59
Electrocardiograma	76,20

ABREVIATURAS

- AEDEM: Asociación Española de Esclerosis Múltiple.
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- ALT: Alemtuzumab.
- ARR: Tasa de Recaída Anualizada (de sus siglas en inglés).
- AVAC/QALY: Años de Vida Ajustados por Calidad.
- CGCOF: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- CHMP: Committee for Medical Products for Human Use.
- CIS: Síndrome Clínicamente aislado (de sus siglas en inglés)*
- CS-1: segmento de conexión 1.
- DMT: Terapias modificadoras de la enfermedad (de sus siglas en inglés).
- EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad (de sus siglas en inglés).
- EM: Esclerosis Múltiple.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento (de sus siglas en inglés).
- EMPP: Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria.
- EMPR: Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente.
- EMPS: Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria.
- EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.
- INF: interferón.
- IM: intramuscular (administración).
- IV: intravenoso (administración).
- LPM: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.
- MRI: Imagen de Resonancia Magnética (de sus siglas en inglés).
- NEDA: No Evidencia de Actividad de la Enfermedad (de sus siglas en inglés).
- PPP: Paridad de Poder Adquisitivo (de sus siglas en inglés).*
- PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática.
- PVL: Precio de Venta del Laboratorio.
- SAD: Acumulación Mantenido de la Discapacidad (de sus siglas en inglés).
- SC: subcutáneo (administración).
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- SNS: Sistema Nacional de Salud.
- Virus JC: virus de John Cunningham, causante de la LMP.
- VCAM-1. Molécula de adhesión vascular 1.
- VLA-4: integrina $\alpha 4\beta 1$.
- VO: vía oral (administración).
- vs.: versus (frente a, comparado con).