

Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente- recurrente



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP- 326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Vásquez Soplopuco
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Hospital María Auxiliadora, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

***Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 16-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autores

Adolfo Aramburu La Torre¹

Revisor

Romina Tejada¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gov.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente. Elaborado por Adolfo Aramburú La Torre. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 15-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. METODOLOGÍA	15
IV. RESULTADOS	17
V. CONCLUSIONES	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	23
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	23
VIII. FINANCIAMIENTO	23
IX. REFERENCIAS	23

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital María Auxiliadora, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa crónica de probable etiología autoinmune producida por linfocitos autoreactivos que ingresan en el sistema nervioso central. El tipo remitente-recurrente (EMRR) es el más común en el diagnóstico. Se estiman 7,69 casos por cada cien mil habitantes para la ciudad de Lima. El tratamiento se enfoca en desacelerar la progresión, acortar la duración y frecuencia de recaídas, y controlar los síntomas. Siete medicamentos para tratar la EMRR cuentan con registro sanitario vigente en Perú (fingolimod, interferón β , acetato de glatiramer, natalizumab, teriflunomida, alemtuzumab y dimetil fumarato).
- Fingolimod disminuye la infiltración de linfocitos patógenos en el SNC, reduciendo la inflamación y lesión del tejido nervioso, mediante antagonismo funcional de los receptores de la esfingosina-1-fosfato en los linfocitos. La dosis diaria recomendada es 0,5 mg por vía oral. Fingolimod cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2010. En Perú, cuenta con cuatro registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de fingolimod para el tratamiento de la EMRR.
- Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS), cuatro ETS y una guía de práctica clínica (GPC).
- Comparado con placebo, fingolimod redujo las recaídas y lesiones observadas en resonancia magnética, produjo un ligero efecto significativo sobre la progresión de la enfermedad a los 24 meses, sin diferencias significativas en la calidad de vida o abandono por eventos adversos.
- En el meta-análisis en red de comparaciones indirectas, alemtuzumab y natalizumab fueron los medicamentos con mayor eficacia en la disminución de recaídas y progresión de discapacidad.
- La ETS de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas recomienda su cobertura. Las ETS de Reino Unido y Argentina recomiendan su uso únicamente en pacientes con EMRR altamente activa, refractarios al tratamiento con interferón- β .
- La GPC del Ministerio de Salud de Chile recomienda fingolimod como terapia de segunda línea, al igual que natalizumab, azatioprina y alemtuzumab.
- La RS que comparó fingolimod versus placebo fue considerada como nivel de confianza alto, la RS que comparó fingolimod con otros modificadores de la enfermedad fue considerada como nivel de confianza bajo. La GPC incluida obtuvo un promedio global de calidad del 87,1%.

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital María Auxiliadora, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica de probable etiología autoinmune, producida por linfocitos autoreactivos que ingresan en el sistema nervioso central generando inflamación y daño a nivel de la mielina y los axones. En Perú, no existen datos epidemiológicos representativos a nivel nacional, pero se estima una prevalencia de 7,69 casos por cada 100 000 habitantes para la ciudad de Lima. El tipo remitente-recurrente (EMRR) es el más común en el momento del diagnóstico (85%), caracterizado por periodos intermitentes de agudización de síntomas y recuperación. Una proporción importante de recurrencias no se recuperan completamente y pueden originar discapacidad permanente. El tratamiento de la EM se enfoca en desacelerar la progresión, acortar la duración y frecuencia de recaídas y controlar los síntomas. Actualmente, nueve tratamientos modificadores de la enfermedad han sido aprobados para tratar la EMRR, de los cuales siete cuentan con registro sanitario vigente en el Perú (fingolimod, interferón β , acetato de glatiramer, natalizumab, teriflunomida, alemtuzumab y dimetil fumarato).

b. Tecnología sanitaria

Fingolimod disminuye la infiltración de linfocitos patógenos en el sistema nervioso central reduciendo la inflamación y lesión del tejido nervioso, mediante un mecanismo de antagonismo funcional de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P) en los linfocitos. La dosis recomendada es 0,5 mg por vía oral una vez al día. Se han informado como principales eventos adversos (EA) serios infecciones, edema macular y bloqueos auriculoventriculares transitorios, mientras que los EA más frecuentes son dolor de cabeza, elevaciones de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dolor de espalda. Su uso se indica en adultos y pacientes pediátricos mayores de 10 años. Fingolimod cuenta con aprobación de *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos desde el año 2010 para el tratamiento de EMRR. En Perú, cuenta con cuatro registros sanitarios vigentes.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre el uso de fingolimod para el tratamiento de la EMRR.

METODOLOGÍA

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** pacientes con EMRR; **I:** fingolimod 0,5 mg; **C:** placebo y otras terapias modificadoras de la enfermedad con registro sanitario vigente en Perú; **O:** recaídas, progresión de la discapacidad, lesiones observadas en resonancia magnética, calidad de vida y eventos adversos. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS; la cual se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ECAs, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ECAs y AGREE II para GPC.

RESULTADOS

Se identificó dos RS, cuatro ETS y una GPC que respondieron a la pregunta PICO de interés. En relación a la eficacia, se encontró que la tasa anualizada de recaídas fue significativamente menor con fingolimod frente a placebo a los 6, 12 y 24 meses; pero su reducción fue inferior a la de alemtuzumab y natalizumab. La progresión de discapacidad a los 12 meses fue similar entre fingolimod y placebo, y ligeramente menor que placebo a los 24 meses. A los 3 meses, alemtuzumab, natalizumab, dimetil fumarato, interferón y teriflunomida produjeron menor riesgo de progresión que fingolimod. Fingolimod incrementó significativamente la probabilidad de no presentar lesiones realzadas con gadolinio en resonancia magnética a los 6, 12 y 24 meses; y disminuyó significativamente el promedio de lesiones potenciadas en la secuencia T2 en resonancia magnética a los 12 meses. Finalmente, no se reportaron diferencias significativas en la calidad de vida entre fingolimod y placebo.

En relación a los EA, no se reportaron diferencias significativas entre fingolimod y placebo en el riesgo de discontinuación del tratamiento debido a los mismos a los 6 o 12 meses. Las infecciones, hipertensión y pruebas hepáticas anormales fueron eventos adversos más frecuentes en el grupo fingolimod, al igual que algunos EA serios como infecciones, carcinoma de células basales y bloqueos atrioventriculares.

Todas las ETS destacan los efectos de fingolimod para reducir las recaídas comparado con placebo. Sin embargo, considerando la escasa evidencia y el alto costo; es así que dos ETS de Reino Unido y Argentina recomiendan su uso únicamente en pacientes con EMRR altamente activa, refractarios al tratamiento con interferón- β . La ETS de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) recomienda dar cobertura a fingolimod, mientras que la ETS de Colombia concluye que fingolimod es más eficaz e igual

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

de seguro que placebo. La GPC del Ministerio de Salud de Chile recomienda fingolimod como terapia de segunda línea, al igual que natalizumab, azatioprina y alemtuzumab.

La RS que comparó fingolimod versus placebo fue considerada como nivel de confianza alto, mientras que la RS que comparó fingolimod con otros modificadores de la enfermedad fue considerada como nivel de confianza bajo. La GPC incluida obtuvo un promedio global de calidad del 87,1%.

CONCLUSIONES

- En comparación con placebo, fingolimod produjo efectos significativos sobre la disminución de lesiones cerebrales observadas en resonancia magnética y recaídas, y mejoró ligeramente la progresión de la enfermedad a los 24 meses, sin efectos sobre la calidad de vida.
- Alemtuzumab y natalizumab fueron los medicamentos con mayor eficacia en la disminución de recaídas y progresión de discapacidad que fingolimod..
- Dos ETS de Reino Unido y Argentina recomiendan fingolimod en EMRR altamente activa refractaria a interferón- β . La ETS de DIGEMID recomienda dar cobertura a fingolimod. La ETS de Colombia concluye que fingolimod es más eficaz e igual de seguro que placebo.
- La GPC del Ministerio de Salud de Chile recomienda fingolimod como terapia de segunda línea, al igual que natalizumab, azatioprina y alemtuzumab.
- Una RS fue considerada como nivel de confianza alto y la otra como nivel de confianza bajo. La GPC incluida obtuvo un promedio global de calidad del 87,1%.

PALABRAS CLAVES: Clorhidrato de Fingolimod, Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Evaluación de la Tecnología Biomédica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital María Auxiliadora, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

1.1 Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) afecta aproximadamente a 2,5 millones de personas en todo el mundo (1,2) y es considerada la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes (1). Su prevalencia promedio se estima en 33 casos por cada 100 000 habitantes a nivel mundial (3). En América Latina, su prevalencia se estima en alrededor de 0,83 a 38,2 casos por cada 100 000 habitantes (4). En Perú, no existen datos representativos a nivel nacional, pero se estima una prevalencia de 7,69 casos por cada 100 000 habitantes para la ciudad de Lima (5).

La EM es una enfermedad neurodegenerativa crónica de probable etiología autoinmune, producida por linfocitos autoreactivos que ingresan en el sistema nervioso central generando inflamación y daño a nivel de la mielina y los axones, especialmente desmielinización, astrogliosis, y pérdida de oligodendrocitos y neuronas (6). Sus síntomas dependen de la ubicación y tamaño de las lesiones, siendo los más frecuentes fatiga, deterioro cognitivo, dolor crónico, problemas de movilidad, disminución de la fuerza y coordinación, deficiencias visuales, y disfunción intestinal, vesical y sexual (7).

La EM es dos o tres veces más frecuente en mujeres que en varones. Su diagnóstico usualmente se realiza entre los 20 y 40 años, aunque actualmente se reconoce que el inicio de la enfermedad precede a la primera manifestación clínica, a menudo por muchos años, incluso décadas (8). El tipo remitente-recurrente (EMRR), caracterizado por periodos intermitentes de recurrencia (agudización de síntomas) y remisión (recuperación), es el más común en el momento del diagnóstico, afectando al 85% de personas con EM (3). Una proporción importante de recurrencias no se recuperan completamente y pueden originar discapacidad permanente (9). Dentro de las tres

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

décadas posteriores al diagnóstico, 65% a 90% de pacientes progresan a la forma secundaria progresiva, caracterizada por un menor componente inflamatorio, mayor neurodegeneración y progresión constante de la discapacidad (9).

El pronóstico de la enfermedad es variable. La razón de mortalidad estandarizada muestra un riesgo de morir casi tres veces mayor al de la población general, siendo las principales causas relacionadas con infecciones, enfermedades respiratorias, suicidios y enfermedades cardiovasculares (10). La mayoría de pacientes con EM padecerá discapacidad neurológica progresiva, mientras que a los quince años de evolución más del 80% de ellos requerirá ayuda para la deambulaci3n (11).

La EM no tiene cura. El tratamiento se enfoca en desacelerar la progresi3n, acortar la duraci3n y frecuencia de recaídas y controlar los sntomas. Inicialmente, las opciones de tratamiento se limitaban al uso de corticoides para tratar las exacerbaciones agudas. En 1993, el interfer3n β -1b sub-cutáneo fue el primer tratamiento modificador de la enfermedad aprobado para el tratamiento de la EMRR, mientras que en el ańo 2010, fingolimod se convirti3n en el primer tratamiento aprobado para administraci3n por vía oral (12). Actualmente, nueve tratamientos modificadores de la enfermedad han sido aprobados para tratar la EMRR, de los cuales siete cuentan con registro sanitario vigente en el Per3 (Tabla 1).

1.2 Descripci3n de la tecnología

Fingolimod es un modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Su metabolito activo, fingolimod-fosfato, se une a los receptores 1, 3 y 4 de la S1P, localizados sobre los linfocitos y atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P 1, 3 y 5 sobre las células neurales en el sistema nervioso central. Al actuar como antagonista funcional del S1PR en los linfocitos, bloquea su capacidad para egresar de los ganglios linfáticos, causando una redistribuci3n de dichas células, disminuyendo la infiltraci3n de linfocitos pat3genos en el sistema nervioso central (incluyendo las células pro-inflamatorias Th17), y por consiguiente la inflamaci3n y lesi3n del tejido nervioso (14).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 1. Medicamentos aprobados para el tratamiento de la EMRR en Perú.

Principio activo	Nombre comercial	Vía de administración (posología)	Aprobación (FDA/EMA)	Registro sanitario vigente en Perú*
Interferón β	Betaferon®	SC (48 horas)	1993/1995	No
	Avonex®	IM (semanal)	1996/1997	No
	Rebif®	SC (3 v/semana)	2002/1998	BE00657, BE00780, BE00713
Interferón β -pegilado	Extavia®	SC (48 horas)	2009/2008	No
	Plegridy®	SC (2 v/semana)	2014/2014	No
Acetato de glatiramer	Copaxone®	SC (24 horas) SC (3 v/semana)	1996/2001 2014/2014	EE01816, EE01278, EE04257
Natalizumab	Tysabri®	IV (4 v/semana)	2006/2006	BE00775
Fingolimod	Gilenya®	Oral (24 horas)	2010/2011	EE06188, EE03959, EE04814, EE05350
Teriflunomida	Aubagio®	Oral (24 horas)	2012/2013	EE00336
Alemtuzumab	Lemtrada®	IV (anual)	2014/2013	BE00953
Dimetil fumarato	Tecfidera®	Oral (12 horas)	2013/2014	EE06125, EE06101
Ocrelizumab	Ocrevus®	IV (2 dosis iniciales separadas 2 semanas, después cada 6m)	2017/2018	No

* Basado en el nombre comercial o principio activo del medicamento.

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; IM: intramuscular; IV: intravenoso; SC: subcutáneo

Fuente: elaboración propia en base a las referencias (3,12,13)

La dosis recomendada es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Las dosis superiores a 0,5 mg están asociadas a una mayor incidencia de eventos adversos (EA), sin beneficio adicional. Después de la administración de la primera dosis de 0,5 mg de fingolimod, el recuento de linfocitos disminuye a cerca del 75% del valor inicial en un plazo de 4 a 6 horas. El recuento bajo de linfocitos persiste con la administración diaria crónica. Asimismo, se ha observado una reducción transitoria de la frecuencia cardiaca y conducción auriculoventricular desde el inicio del tratamiento. Los principales EA serios informados en ensayos clínicos son infecciones, edema macular y bloqueos auriculoventriculares transitorios, mientras que los EA más frecuentes fueron dolor de cabeza, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis y dolor de espalda (14).

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, o insuficiencia hepática leve o moderada. Está indicado en mayores de 10 años. La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada, por lo cual debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más, que reflejan una mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes u otras terapias con medicamentos (14).

El uso de fingolimod está contraindicado en pacientes que en los últimos seis meses hayan experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización, insuficiencia cardíaca de Clase III/IV, historia o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado (tipo Mobitz II) o de tercer grado, síndrome de disfunción sinusal (salvo pacientes que utilicen marcapasos), intervalo QTc ≥ 500 ms al inicio del tratamiento, tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III o hipersensibilidad conocida a fingolimod, o a cualquiera de sus excipientes (14).

El uso de fingolimod para el tratamiento de EMRR cuenta con aprobación de la FDA desde el año 2010 y de EMA desde el año 2011, bajo la denominación comercial de Gilenya® (Novartis Pharma Stein AG, Suiza) (3,12). En Perú, fingolimod cuenta con cuatro registros sanitarios vigentes, bajo las denominaciones comerciales de Figoms® 0,5 mg (MSN Laboratories Private, Ltd, India, registro EE06188), Gilenya® 0,5 mg (Novartis Pharma Stein AG, Suiza, registro EE03959), Lebrina® 0,5 mg (Asofarma S.A., Argentina, registro EE04814) y Modina 0.5 mg (Laboratorio LKM S.A., Argentina, registro EE05350) (13).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

III. METODOLOGÍA

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente? Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)
Intervención	Fingolimod 0,5 mg
Comparador	Placebo Otras terapias modificadoras de la enfermedad con registro sanitario vigente en Perú (interferón β , acetato de glatiramer, natalizumab, teriflunomida, alemtuzumab y dimetil fumarato)
Outcome (Desenlace)	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recaídas • Progresión de la discapacidad • Lesiones observadas mediante resonancia magnética • Calidad de vida <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Eventos adversos

3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fingolimod en EMRR, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 18 de septiembre de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

3.3 Selección de estudio

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs) y revisiones sistemáticas (RS) de ECAs, con o sin meta-análisis (MA) y publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

3.4 Extracción de datos

Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

3.5 Evaluación de la calidad metodológica

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas según el diseño. Se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (15) para RS, la cual consta de 16 ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas). En el caso de ECAs, se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (16), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Finalmente, para las GPC se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (17), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IV. RESULTADOS

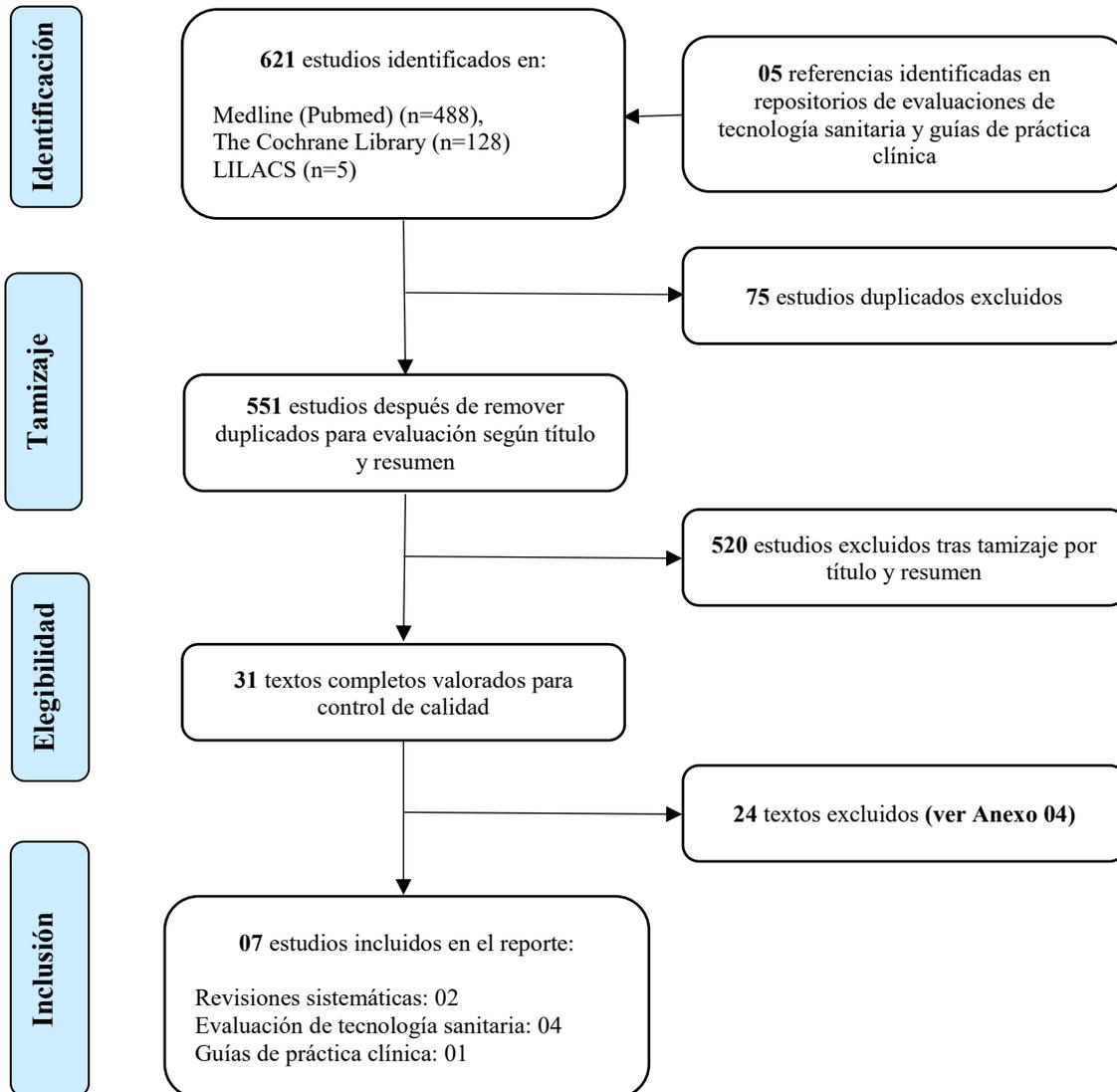
Se identificaron dos RS (18,19), cuatro ETS (20–23) y una GPC (24) que respondieron a la pregunta PICO de interés (**Figura 1**). Los motivos de exclusión de los artículos en la fase a texto completo se presentan en el **Anexo 04**.

La RS de La Mantia et al., (18), incluyó datos de los ECAs FREEDOMS I y II, TRANSFORMS, y EPOC, y dos ECAs fase II, que compararon “*head-to-head*” la eficacia y seguridad de fingolimod, respecto a placebo, interferón β -1a, interferón β -1b y acetato de glatiramer. No se encontraron ECAs publicados en forma posterior al periodo de búsqueda cubierto por la revisión sistemática (febrero de 2016). La RS de Fogarty et al., (19), comparó la eficacia de fingolimod y otras terapias modificadoras de la enfermedad para EMRR, estableciendo un ranking de tratamientos mediante la estimación de los valores de la superficie bajo la curva del ranking acumulado (SUCRA) obtenidos a partir de un MA en red. Esta RS fue seleccionada por incluir el periodo de búsqueda más actualizado (marzo de 2016), respecto a otras RS que fueron excluidas en la fase de lectura a texto completo. Las características de las revisiones sistemáticas incluidas en la presente ETS se describen en el **Anexo 05**.

Las ETS incluidas fueron desarrolladas en Reino Unido, por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (20); en Argentina, por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) (21); en Colombia, por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS) (22) y en Perú por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (23). La única GPC incluida fue elaborada por el Ministerio de Salud de Chile (24).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Figura 1. Flujoograma PRISMA de selección.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

4.1 Resultados de eficacia

El resumen de los principales resultados se describe en el **Anexo 06**.

Recaídas

A los 6 meses, la probabilidad de no presentar recaídas fue similar entre fingolimod y placebo, mientras que a los 24 meses, fingolimod incrementó significativamente la probabilidad de no presentar recaídas (RR [riesgo relativo]: 1,44; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1,28 a 1,63, $p < 0,001$). Del mismo modo, fingolimod disminuyó significativamente la tasa anualizada de recaídas a los seis meses (razón de tasas: 0,51; IC 95%: 0,26 a 0,99; $p = 0,047$) y a los 24 meses (razón de tasas: 0,50; IC 95%: 0,40 a 0,62; $p < 0,001$), comparado con placebo (18). Los resultados de un MA en red, indican que fingolimod fue superior a dimetil fumarato, acetato de glatiramer, interferones, teriflunomida y placebo, aunque inferior que alemtuzumab y natalizumab en la reducción de la tasa anualizada de recaídas (19).

Progresión de la discapacidad

No se reportaron diferencias significativas entre fingolimod y placebo, respecto al número de participantes sin progresión de la discapacidad a los 12 meses, mientras que a los 24 meses se observó un ligero beneficio a favor de fingolimod (RR: 1,02; IC 95%: 0,99 a 1,06) (18). Cuando se compararon diferentes tratamientos modificadores de la enfermedad, mediante MA en red, fingolimod obtuvo un menor desempeño en la reducción del riesgo de progresión de la discapacidad a los tres meses, comparado con alemtuzumab, natalizumab, dimetil fumarato, interferón β -1a pegilado, interferón β -1a (44 mcg sub-cutáneo) y teriflunomida; y a los seis meses, respecto a interferón β -1b (250 mcg sub-cutáneo), alemtuzumab, natalizumab, interferón β pegilado y dimetil fumarato (19).

Lesiones observadas mediante resonancia magnética

Comparado con placebo, fingolimod incrementó significativamente la probabilidad de no presentar lesiones realzadas con gadolinio en resonancia magnética, a los 6 meses (RR: 1,42; IC 95%: 1,33 a 1,51; $p < 0,001$), a los 12 meses (RR: 1,39; IC 95% 1,30 a 1,48; $p < 0,001$) y a los 24 meses (RR: 1,36; IC 95%: 1,27 a 1,45; $p < 0,001$) (18). Asimismo, disminuyó significativamente el promedio de lesiones potenciadas en la secuencia T2 en resonancia magnética a los 12 meses (DM [diferencia

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

de medias]: -15,30; IC 95%: -24,34 a -6,26; $p < 0,001$) y a los 24 meses (DM: -20,43; IC 95%: -34,03 a -6,83; $p = 0,003$) (18).

Calidad de vida

No se reportaron diferencias significativas entre fingolimod y placebo, respecto a la calidad de vida, evaluada mediante la escala EQ-5D a los 12 meses (18).

4.2 Resultados de seguridad

No se reportaron diferencias significativas entre fingolimod y placebo en el riesgo de discontinuación del tratamiento debido a EA durante los primeros 6 o 12 meses de tratamiento, ni en el riesgo de discontinuación por EA serios a los 6, 12 o 24 meses. Las infecciones, hipertensión y pruebas hepáticas anormales fueron los EA más frecuentes en el grupo fingolimod que en el grupo placebo, al igual que algunos EA serios como infecciones, carcinoma de células basales y bloqueos atrioventriculares (18).

4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias

La ETS del NICE (20) recomienda el uso de fingolimod como una opción de tratamiento en EMRR altamente activa, sólo en caso de pacientes en que las recaídas se mantienen sin cambios o aumentan respecto al año anterior a pesar del tratamiento con interferón β , y condicionado a que el fabricante otorgue el descuento acordado con el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS por sus siglas en inglés), bajo el esquema de acceso al paciente.

La ETS del IECS (21) considera que los efectos de fingolimod serían levemente mejores que los interferones y acetato de glatiramer; sin embargo, su costo es elevado, la evidencia es escasa y se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo, por lo que se plantea su utilización en pacientes con EMRR altamente activa y refractarios al tratamiento con interferón β .

La ETS de IETS (22) reporta que interferón β -1a (44 μg), interferón β -1b, natalizumab y fingolimod, son más efectivos que placebo a los 12 y a los 24 meses y que el perfil de seguridad de natalizumab, fingolimod, acetato de glatiramer e interferón β 1a es similar a placebo.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La ETS de DIGEMID (23) recomienda dar cobertura al tratamiento con fingolimod basado en sus efectos deseables sobre la reducción de la tasa anual de recaídas comparado con placebo, y al balance de efectos deseables y no deseables que probablemente favorecen a la intervención.

4.4 Guías de práctica clínica

La GPC elaborada por el Ministerio de Salud de Chile (24) recomienda el uso de fingolimod como terapia de segunda línea en pacientes con EMRR, al igual que natalizumab, azatioprina y alemtuzumab. Las recomendaciones completas se describen en el **Anexo 07**.

4.5 Evaluaciones económicas de Perú y costos de la tecnología

No se encontraron evaluaciones económicas realizadas en Perú o América Latina. Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID (25), el costo de tratamiento mensual con fingolimod en un paciente adulto ascendería a S/. 8 382,30, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 3**).

Tabla 3. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis	N° de comprimidos al día	Costo total (S/.)
Lebrina® 0,5 mg	279,41	0,5 mg/día	1	8 382,30

* No se encontró información de precios de otra marca. El precio corresponde al sector privado, no se encontró información de precios en el sector público. **Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

4.6 Evaluación de calidad

La RS de La Mantia et al., (18), fue considerada como nivel de confianza alto, mientras que la RS de Fogarty et al., (19), fue considerada como nivel de confianza bajo, al presentar una debilidad crítica, específicamente no evaluar adecuadamente el sesgo de publicación (**Anexo 08a**).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La GPC desarrollada por el Ministerio de Salud de Chile (24) obtuvo una valoración global de calidad del 87,1%. Los mayores puntajes promedio correspondieron a los dominios “Alcance y objetivo” (95,2%), “Independencia editorial” (92,9%), “Claridad de la presentación” (90,5%) y “Participación de los implicados” (90,5%), mientras que los puntajes promedio más bajos correspondieron a los dominios “Rigor en la elaboración” (82,1%) y Aplicabilidad (71,4%) (**Anexo 08b**).

V. CONCLUSIONES

- Comparado con placebo, fingolimod produjo mejoras significativas en la reducción de recaídas y lesiones observadas mediante resonancia magnética, un ligero efecto significativo sobre la progresión de la enfermedad a los 24 meses y ningún efecto sobre la calidad de vida. El riesgo de abandono del tratamiento por EA fue similar a placebo, aunque con mayor frecuencia de algunos EA graves como infecciones, carcinoma de células basales y bloqueos atrioventriculares.
- En la comparación indirecta con otras terapias modificadoras de la enfermedad, fingolimod presentó menor eficacia en la disminución de recaídas y progresión de la discapacidad que otras alternativas como alemtuzumab y natalizumab, que fueron los medicamentos con mayor eficacia para ambos desenlaces.
- Todas las ETS destacan los efectos de fingolimod para reducir las recaídas comparado con placebo. Sin embargo, considerando la escasa evidencia y el alto costo, dos ETS recomiendan su uso únicamente en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente altamente activa, refractarios al tratamiento con interferón- β .
- La GPC del Ministerio de Salud de Chile recomienda fingolimod como terapia de segunda línea, al igual que natalizumab, azatioprina y alemtuzumab.
- La RS que comparó fingolimod versus placebo fue considerada como nivel de confianza alto, mientras que la RS que comparó fingolimod con otros modificadores de la enfermedad fue considerada como nivel de confianza bajo. La GPC incluida obtuvo un promedio global de calidad del 87,1%.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. RT y PC revisaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2001;22(2):117-39.
2. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520-32.
3. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):195-204.
4. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 2017;3(2):2055217317715050.
5. Vizcarra D, Kawano J, Castañeda C, Chereque A, Tipismana M, Bernabé A, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima - Perú. *Rev Medica Hered.* 2009;20(3):146-50.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9648):1502-17.
7. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work Read Mass.* 2015;52(4):725-34.

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

8. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:173-206.
9. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008;255(2):280-7.
10. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(3):324-31.
11. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen.* 2015;41(6):324-8.
12. Tillery EE, Clements JN, Howard Z. What's new in multiple sclerosis? *Ment Health Clin.* 2017;7(5):213-20.
13. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
14. Novartis Pharma. Gilenya®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/gilenya.pdf>
15. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
17. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
18. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
19. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009371.
20. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:23-30.

Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

21. National Institute for Health and Care Excellence. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (TA254). Reino Unido: NICE; 2012.
22. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Fingolimod para pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. Buenos Aires, Argentina: IECS; 2012.
23. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad y seguridad del Interferón β 1a, Interferón β 1a recombinante, interferón β 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod para la prevención de la progresión de la discapacidad en adultos con esclerosis múltiple de tipo recaída-remisión o secundaria progresiva. Bogotá, Colombia: IETS; 2013.
24. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad del fingolimod para esclerosis múltiple. Lima, Perú: DIGEMID; 2014.
25. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Tratamiento modificador de la esclerosis múltiple recurrente remitente. Santiago de Chile: MINSAL; 2014. 79 p.
26. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545-56.
27. Calabresi P, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Kottil R, Reder A, et al. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (freedoms II study). *Neurology.* 2012;79(11):e90-e91.
28. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-15.
29. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol.* 2013;260(8):2023-32.
30. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):468-75.
31. 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(4):441-8.

Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 16-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

32. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;8:124-30.
33. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(9):1687-91.
34. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):420-8.
35. Goodin D, Jeffery D, Kappos L, Lublin F, Radue E-W, Rammohan K, et al. Fingolimod reduces annualized relapse rate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: freedoms II study subgroup analysis. *Neurology [Internet].* 2013;80(1 MeetingAbstracts). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01025829/full>
36. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2193-207.
37. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(6):433-9.
38. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(4):613-27.
39. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011;10(6):520-9.
40. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(2):130-47.
41. Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):658-65.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

42. NCT03345940. Fingolimod Versus Dimethyl-fumarate in Multiple Sclerosis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03345940> [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01583875/full>
43. Thomas RH, Wakefield RA. Oral disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2015;72(1):25-38.
44. Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(15):1649-60.
45. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
46. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al. The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. *PloS One.* 2016;11(9):e0163296.
47. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2017;65(5):883-91.
48. Vollmer T, Jeffery D, Goodin D, Kappos L, Lublin F, Radue E. Long-term safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from phase 3 freedoms II extension study. 2013;80. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00873617/full>
49. Wings KM, Werner JS, Harvey DJ, Cello KE, Durbin MK, Balcer LJ, et al. Baseline retinal nerve fiber layer thickness and macular volume quantified by OCT in the North American phase 3 fingolimod trial for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* 2013;33(4):322-9.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed).

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting [mh]	5269
2	relapsing-remitting multiple sclerosis [tiab]	3576
3	relapsing multiple sclerosis [tiab]	589
4	#1 OR #2 OR #3	6950
5	Fingolimod Hydrochloride [mh]	1816
6	Fingolimod [tiab]	1522
7	Hydrochloride, Fingolimod [tiab]	865
8	FTY?720 [tiab]	69
9	Gilenya [tiab]	123
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2528
11	#4 AND #10	502
12	#11 AND (English[lang] OR Spanish[lang])	488

Fecha de búsqueda: 18 de septiembre de 2018

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	708
2	("relapsing-remitting multiple sclerosis"):ti,ab,kw	1459
3	("relapsing multiple sclerosis"):ti,ab,kw	382
4	#1 OR #2 OR #3	2094
5	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	119
6	("Fingolimod"):ti,ab,kw	476
7	("Hydrochloride, Fingolimod"):ti,ab,kw	0
8	("FTY?720"):ti,ab,kw	1
9	("Gilenya"):ti,ab,kw	0
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	479
11	#4 AND #10	219
12	(conference).pt	166278
13	#11 NOT #12	128

Fecha de búsqueda: 18 de septiembre de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	fingolimod [Palabras] and multiple sclerosis [Palabras]	5

Fecha de búsqueda: 18 de septiembre de 2018.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Multiple sclerosis	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Multiple sclerosis” Filter by Guidance, clinical guidance	8	1	Distinta enfermedad (6), GPC desactualizada (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Multiple sclerosis	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Multiple sclerosis Filter by product line, methods and guideline	1	0	Distinto tipo de publicación
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Esclerosis múltiple	1	0	Caducada (1)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Esclerosis múltiple	1	0	Periodo de búsqueda de evidencias hasta el 2009, previo a la aprobación de fingolimod
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Esclerosis múltiple	1	1	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Esclerosis múltiple	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Esclerosis múltiple	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Esclerosis múltiple	0	0	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Fingolimod	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Fingolimod	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Fingolimod	8	1	Resumen de ETS (1), duplicado (1), distintas tecnologías (1), distintos tipos de publicación (4)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Fingolimod Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Fingolimod	7	1	Distintos tipos de publicación (5), distinta tecnología (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Fingolimod	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Fingolimod	1	1	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Fingolimod Filter: Technology appraisal guidance, published	7	1	Distinta tecnología (6)
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Fingolimod	0	0	

***Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LA LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Calabresi et al. (2014) (26)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
2	Calabresi et al. (2012) (27)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
3	Cohen et al. (2010) (28)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
4	Cohen et al. (2013) (29)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
5	Cohen et al. (2016) (30)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
6	Del Santo et al. (31)	Todos los estudios incluidos en la RS de Fogarty
7	Derfuss et al. (2016) (32)	Todos los estudios incluidos en la RS de La Mantia
8	Derfuss et al. (2015) (33)	Sub-análisis en pacientes tratados previamente con una terapia modificadora de la enfermedad distinta a fingolimod
9	Devonshire et al. (34)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
10	Goodin et al. (35)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
11	Guarnera et al. (36)	Revisión narrativa
12	Hadjigeorgiou et al. (37)	Todos los estudios incluidos en la RS de Fogarty
13	Hutchinson et al. (38)	Todos los estudios incluidos en la RS de Fogarty
14	Khatri et al. (2011) (39)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
15	Khatri et al. (2016) (40)	Revisión narrativa
16	Merkel et al. (41)	Se compara el efecto del tiempo de inicio de las terapias modificadoras de la enfermedad sobre la EM
17	NCT03345940 (42)	Ensayo clínico en desarrollo (reclutamiento)
18	Thomas et al. (2015) (43)	Revisión narrativa
19	Thomas et al. (2017) (44)	Revisión rápida con búsqueda sistemática
20	Tramacere et al. (45)	Se incluye el análisis combinado de modificadores de la enfermedad e inmunosupresores que no forman parte de las intervenciones evaluadas en la ETS.
21	Tsivgoulis et al. (46)	Todos los estudios incluidos en la RS de Fogarty
22	Vargas et al. (47)	Revisión narrativa
23	Vollmer et al. (48)	Estudio incluido en la RS de La Mantia
24	Winges et al. (49)	Estudio incluido en la RS de La Mantia

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas.

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	N° de estudios incluidos	Definición de recaída	Definición de progresión de la discapacidad
La Mantia <i>et al.</i> (2016) (18)	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, LILACS, clinicaltrials.gov, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Portal. Periodo de búsqueda: hasta febrero 2016	Ensayos controlados aleatorizados que estudiaron fingolimod comparado con placebo u otras terapias modificadoras de la enfermedad, sin restricción por estado de publicación o lenguaje. Se excluyeron estudios cruzados.	6	Aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de síntomas previamente estables o mejorados, y signos no asociados con fiebre, que duran más de 24 horas.	Incremento de al menos 1 punto en la Expanded Disability Status Scale (EDSS), o incremento de 0,5 puntos, si el valor de EDSS en la línea de base fue mayor o igual a 5,5, confirmado durante dos exámenes neurológicos consecutivos separados por un intervalo de al menos 3 a 6 meses sin recaídas.
Fogarty <i>et al.</i> (2016) (19)	EMBASE, MEDLINE (PubMed), CENTRAL (Cochrane Library), páginas web de la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA) Periodo de búsqueda: hasta marzo 2016	Ensayos controlados aleatorizados que incluyeran pacientes adultos con EMRR y compararan medicamentos modificadores de la enfermedad autorizados en EEUU y/o Europa	28	Síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas en las últimas 24 horas, en ausencia de fiebre e infección (Esta definición varió ligeramente entre los estudios)	Incremento de al menos 1 punto en la Expanded Disability Status Scale (EDSS), o incremento de 0,5 puntos, si el valor de EDSS en la línea de base fue mayor o igual a 5,5, confirmado durante dos exámenes neurológicos consecutivos separados por un intervalo de al menos 3 a 6 meses sin recaídas. (Esta definición varió ligeramente entre los estudios)

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Anexo 6.1. Eficacia de fingolimod (0,5 mg) versus placebo.

Recaídas (18)

Desenlace	N° estudios incluidos	Eventos/N		Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)	Valor p	I ²	Calidad de la evidencia*
		Fingolimod	Placebo					
Participantes libres de recaídas a los 6 meses	1	45/57	37/57	RR	1,22 (0,96 a 1,56)	0,100	NA	NR
Participantes libres de recaídas a los 24 meses	2	555/783	378/773	RR	1,44 (1,28 a 1,63)	<0,001	53%	Moderada
Tasa anualizada de recaídas a los 6 meses	1	NA	NA	RT	0,51 (0,26 a 0,99)	0,047	NA	NR
Tasa anualizada de recaídas a los 12 meses	1	NA	NA	RT	0,48 (0,34 a 0,70)	<0,001	NA	NR
Tasa anualizada de recaídas a los 24 meses	2	NA	NA	RT	0,50 (0,40 a 0,62)	<0,001	NA	Moderada

NA: no aplica; NR: no reportado; RR: riesgo relativo; RT: razón de tazas

* Calidad de la evidencia evaluada según GRADE.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Eficacia de fingolimod (0,5 mg) versus placebo.

(Continuación...)

Progresión de la discapacidad (18)

Desenlace	N° estudios incluidos	Eventos/N		Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p	I ²	Calidad de la evidencia*
		Fingolimod	Placebo				
Participantes libres de progresión de la discapacidad a los 12 meses	1	404/429	397/431	1,02 (0,99 a 1,06)	0,230	NA	NR
Participantes libres de progresión de la discapacidad a los 24 meses	2	681/783	631/773	1,07 (1,02 a 1,11)	0,004	0%	Baja

NA: no aplica; NR: no reportado

* Calidad de la evidencia evaluada según GRADE.

Calidad de vida (18)

Desenlace	N° estudios incluidos	Eventos/N		Diferencia de medias (IC 95%)	Valor p	I ²
		Fingolimod	Placebo			
Calidad de vida (escala EQ-5D) a los 24 meses	1	NA	NA	-0,01 (-0,04 a 0,02)	0,46	No aplica

NA: no aplica

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Eficacia de fingolimod (0,5 mg) versus placebo.

(Continuación...)

Lesiones observadas en resonancia magnética (18)

Desenlace	N° estudios incluidos	Eventos/N		Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)	Valor p	I ²	Calidad de la evidencia*
		Fingolimod	Placebo					
Participantes libres de lesiones que realzan con gadolinio a los 6 meses	3	683/771	467/748	RR	1,42 (1,33 a 1,51)	<0,001	0%	NR
Participantes libres de lesiones que realzan con gadolinio a los 12 meses	2	617/695	415/648	RR	1,39 (1,30 a 1,48)	<0,001	0%	NR
Participantes libres de lesiones que realzan con gadolinio a los 24 meses	2	565/638	383/588	RR	1,36 (1,27 a 1,45)	<0,001	0%	Baja
Cambio promedio en la carga de lesiones potenciadas en T2 a los 12 meses	1	NA	NA	DM	-15,30 (-24,34 a -6,26)	<0,001	NA	NR
Cambio promedio en la carga de lesiones potenciadas en T2 a los 24 meses	2	NA	NA	DM	-20,43 (-34,03 a 6,83)	0,003	0%	NR

DM: diferencia de medias; NA: no aplica; NR: no reportado; RR: riesgo relativo

* Calidad de la evidencia evaluada según GRADE.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Eficacia de fingolimod (0,5 mg) versus placebo.

(Continuación...)

Eventos adversos (18)

Desenlace	N° estudios incluidos	Eventos/N		Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p	I ²	Calidad de la evidencia
		Fingolimod	Placebo				
Discontinuación del tratamiento a los 6 meses debido a eventos adversos	1	6/57	3/57	2,00 (0,53 a 7,61)	0,310	NA	NR
Discontinuación del tratamiento a los 24 meses debido a eventos adversos	2	104/783	71/773	1,42 (0,89 a 2,25)	0,140	61%	Muy baja
Discontinuación del tratamiento a los 6 meses debido a eventos adversos serios	1	5/57	3/57	1,67 (0,42 a 6,65)	0,470	NA	NR
Discontinuación del tratamiento a los 24 meses debido a eventos adversos serios	2	92/783	100/773	0,91 (0,55 a 1,50)	0,700	72%	NR

NA: no aplica; NR: no reportado

*Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 16-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.2. Eficacia de fingolimod versus otras terapias modificadoras de la enfermedad (19).

Desenlace ^(a)	Ordenamiento según valor SUCRA ^(b)
Tasa anualizada de recaídas	1) Alemtuzumab (97%)
	2) Natalizumab (95%)
	3) Fingolimod (81%)
	4) Dimetil fumarato (76%)
	5) Acetato de glatiramer 20 mg (49%)
	6) Interferón β-1a pegilado (49%)
	7) Acetato de glatiramer 40 mg (45%)
	8) Interferón β-1a 44 mcg subcutáneo (42%)
	9) Teriflunomida (42%)
	10) Interferón β-1b 250 mcg subcutáneo (40%)
	11) Interferón β-1a 22 mcg subcutáneo (25%)
	12) Interferón β-1b 30 mcg intramuscular (9%)
Progresión de discapacidad confirmada a los tres meses	1) Alemtuzumab (99%)
	2) Natalizumab (83%)
	3) Dimetil fumarato (73%)
	4) Interferón β-1a pegilado (69%)
	5) Interferón β-1a 44 mcg subcutáneo (52%)
	6) Teriflunomida (48%)
	7) Fingolimod (46%)
	8) Interferón β-1a 22 mcg subcutáneo (33%)
	9) Acetato de glatiramer 20 mg (33%)
	10) Interferón β-1a 30 mcg intramuscular (32%)
	11) Interferón β-1b 250 mcg subcutáneo (30%)

^(a) Desenlaces calculados mediante meta-análisis de tratamientos múltiples, utilizando placebo como comparador común.

^(b) SUCRA (Superficie bajo la curva del ranking acumulado): Probabilidad acumulativa de ocupar el primer lugar en el ranking de tratamientos.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 07
RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL USO DE
ACETATO DE ABIRATERONA EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Tratamiento modificador de la esclerosis múltiple recurrente remitente

La GPC refiere que en Chile se han aprobado cuatro medicamentos para el tratamiento de primera línea de esclerosis múltiple remitente-recurrente: interferón β 1-a, interferón β 1-b, acetato de glatiramer y teriflunomida.

Para el tratamiento de segunda línea se han aprobado cuatro medicamentos: natalizumab, fingolimod, azatioprina y alemtuzumab. Respecto a dimetil fumarato, no se ha precisado la línea de acción a la que pertenece. Las recomendaciones respecto al uso de estos medicamentos son las siguientes:

- Se sugiere utilizar Interferón β como tratamiento de primera línea, en comparación con no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).
- Se sugiere usar acetato de glatiramer como tratamiento de primera línea, en comparación a no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).
- Se sugiere usar acetato de glatiramer como tratamiento de primera línea, en comparación a interferón β (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).
- Se sugiere usar teriflunomida como tratamiento de primera línea, en comparación a no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).
- Se sugiere utilizar natalizumab como fármaco de segunda línea, en comparación a no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).
- **Se sugiere utilizar fingolimod 0,5 mg como fármaco de segunda línea, en comparación a no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).**
- Se sugiere utilizar azatioprina como fármaco de segunda línea, en comparación a no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta*).
- Se sugiere utilizar alemtuzumab como fármaco de segunda línea, en comparación a no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).
- Se sugiere utilizar dimetil fumarato, en comparación con no hacer nada (*recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada*).

Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 16-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 1. Grados de recomendación considerados por la GPC de Chile.

Calidad	Definición
Alta	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

Fuente: Chile. Ministerio de Salud. Guía clínica AUGÉ: Tratamiento modificador de la esclerosis múltiple recurrente remitente. Santiago de Chile: MINSAL; 2014. 79 p.

Tabla 2. Implicancias y recomendaciones consideradas por la GPC de Chile.

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Para el paciente	Todos o casi todos los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación.	La mayoría de los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación, pero una proporción pudiera rechazarla.
Para el clínico	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en todos o en casi todos los casos. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicaciones.	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la mayoría de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.

Fuente: Chile. Ministerio de Salud. Guía clínica AUGÉ: Tratamiento modificador de la esclerosis múltiple recurrente remitente. Santiago de Chile: MINSAL; 2014. 79 p.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (15).

Ítem	Pregunta	Fogarty, 2016 (19)	La Mantía, 2016 (18)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	Si parcial	Si
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial	Si
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11	Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si

Nota: los ítems resaltados en negritas corresponden a dominios críticos.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (17).

Dominio	Ítems	MINSAL, Chile 2014 (24)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	95,2
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	4
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	82,1

Continúa en la siguiente página...

***Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8c. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (17)

Continuación...

Dominio	Ítems	MINSAL, Chile 2014 (24)
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	92,9
Valoración global de la GPC		6
Promedio global (%)		87,1