



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 023-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FINGOLIMOD, EN COMPARACIÓN CON
INTERFERÓN BETA 1B, EN PACIENTES ADULTOS CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE MUY ACTIVA, DE EVOLUCIÓN
RÁPIDA, SIN TRATAMIENTO PREVIO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Paula Alejandra Burela Prado – Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO

Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fingolimod, en comparación con interferón beta 1b, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida, sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAN	American Academy of Neurology
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EAN	European Academy of Neurology
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerosis múltiple
EMRR	Esclerosis múltiple con recaída-remisión
EMRRSRE	Esclerosis múltiple con recaída-remisión severa de rápida evolución.
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ECTRIMS	European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWIG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RM	Resonancia magnética
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	9
A. <u>ANTECEDENTES</u>	9
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	10
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FINGOLIMOD</u>	14
<u>III. METODOLOGÍA</u>	16
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	16
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	16
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	17
<u>IV. RESULTADOS</u>	18
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	19
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	23
i. <u>GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	23
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	26
iii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	30
<u>V. DISCUSIÓN</u>	39
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	43
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	45
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	46
<u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	52

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso, caracterizada por episodios de disfunción neurológica, siendo variable el grado de recuperación. En general, la esperanza de vida de los pacientes con EM es menor que la de la población general en unos siete a 14 años. Existen diferentes formas de presentación de la enfermedad, siendo la EM con recaída-remisión (EMRR) la más frecuente de todos los tipos (85 % de pacientes con EM debutan con esta presentación). Dentro de los pacientes con EMRR, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad severa de rápida evolución (EMRRSRE). Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la EMRRSRE es definida por la presencia de EM en pacientes con EMRR con dos o más brotes discapacitantes en un año, y con una o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior. La definición de EMRRSRE no figura en las clasificaciones sobre EM revisadas ni en las guías de práctica clínica sobre la enfermedad. Este fenotipo de la EMRR (EMRRSRE) podría requerir de un abordaje terapéutico diferente para la prevención de la progresión del daño neurológico en el curso de la enfermedad.
- El manejo de los pacientes con EMRR incluye el uso de terapias modificadoras de enfermedad que son útiles para reducir las tasas de recaída y el progreso de la enfermedad. En EsSalud se dispone de interferón beta-1b para el tratamiento de la EMRR y para el tratamiento de la EM progresiva recurrente. Se dispone también de interferón beta-1a para pacientes con EMRR que presentan eventos adversos a tratamiento previo con interferón beta-1b. A pesar de ello, para el subgrupo específico de pacientes con EMRRSRE, existe la necesidad de disponer de una alternativa específica que brinde un beneficio adicional dada la evolución de la enfermedad en estos pacientes.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la eficacia y seguridad de fingolimod, en comparación con interferón beta-1b, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida, sin tratamiento previo.
- En la búsqueda de la evidencia hasta mayo de 2019, no se identificó algún estudio que responda directamente a la pregunta PICO donde se compare fingolimod con interferón beta-1b en la población de interés. Sin embargo, se logró identificar cinco documentos: dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *American*

Academy of Neurology (AAN) y *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis, European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)*; dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* y *Scottish Medicines Consortium (SMC)*; y un único ensayo clínico aleatorizado (ECA) denominado TRANSFORMS que sirvieron como evidencia indirecta para ayudar a responder a la pregunta PICO de interés, puesto que no incluye de manera precisa a la población ni al comprador de interés. Así este ensayo incluye pacientes con EMRR, pero no específicamente pacientes con EMRRSRE y usa como comparador interferón beta-1a, en vez del interferón beta-1b. No obstante, la evidencia disponible (según el Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017) sugiere que interferón beta-1a sería útil para retrasar la progresión de la EMRR. Así, el ensayo TRANSFORMS evaluó la eficacia y seguridad de fingolimod en comparación con interferón beta-1a en pacientes con EMRR. Este ensayo incluyó a una subpoblación de pacientes con EMRRSRE los cuales fueron evaluados en un análisis *post hoc* publicado por los autores del ensayo TRANSFORMS. No obstante, hay que tener cautela en la interpretación de los resultados obtenidos en el mencionado ensayo ya que este no fue diseñado para evaluar el uso de fingolimod en la población de interés (EMRRSRE) ni empleó el comparador de interés (interferón beta-1b). Por último, este ECA ha sido utilizado de igual forma como parte de la evidencia de las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen.

- Sobre las GPC, tanto la guía de la AAN y la elaborada por ECTRIMS/EAN no emiten recomendaciones específicas para pacientes con EMRRSRE siendo que la recomendación de empleo de fingolimod está dada para la población con EMRR (población más amplia). Ambos documentos mencionan que el interferón beta-1b es una alternativa útil en pacientes con EMRR.
- En cuanto a las ETS realizadas por SMC y AWMSG, ambas reportaron que no existieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaídas comparándose a fingolimod con interferón beta-1a en pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo, ni un beneficio en torno al perfil de seguridad. No obstante, incluyen a fingolimod dentro de las recomendaciones para la población con EMRRSRE basado en esquemas de acceso a medicamentos dentro de sus sistemas sanitarios (escocés y galés, respectivamente), que luego de un acuerdo confidencial con relación al costo del medicamento, permita que el empleo de fingolimod sea costo-efectivo.
- El estudio TRANSFORMS, ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, tuvo como objetivo comparar la eficacia y

seguridad de fingolimod con la del interferón beta-1a en pacientes con EMRR. Como parte de un análisis *post hoc* exploratorio, se evaluó el subgrupo de pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo (población de interés para el presente dictamen). En la población total de pacientes con EMRR, el grupo de fingolimod 0.5 mg presentó una tasa de recaída anual (definido como el número de recaídas confirmadas en 12 meses) de 0.16 (IC 95%:0.12 – 0.21) comparado con 0.33 (IC 95%: 0.26- 0.42) en el grupo de interferón beta-1a, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Por su parte, en el análisis *post hoc* para el subgrupo con EMRRSRE no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de fingolimod e interferón beta-1a en la tasa anual de recaídas ni en la atrofia cerebral. El estudio TRANSFORMS no reportó resultados sobre calidad de vida.

- En cuanto a los puntajes de discapacidad (Expanded Disability Status Scale [EDSS] y *Multiple Sclerosis Functional Composite Score* [MSFC]) para la población total del estudio, se encontró inconsistencia entre los resultados. Esto debido a que no existieron diferencias estadísticamente significativas, entre los cambios de los puntajes EDSS entre ambos grupos, mientras que si existieron diferencias para los cambios de los puntajes MSFC. No se presentó resultados sobre discapacidad en la población EMRRSRE en el análisis *post hoc*. En cuanto a la seguridad, los pacientes con EMRR en el grupo de fingolimod presentaron una mayor tasa de eventos adversos serios y discontinuación de la terapia por esta causa, respecto al grupo de interferón, lo que se traduce en un mayor riesgo de daño con fingolimod.
- Entre las principales limitaciones del estudio TRANSFORMS se encuentra el corto tiempo de seguimiento (12 meses), lo que genera incertidumbre respecto a la reducción en la tasa de recaída anualizada para el grupo de fingolimod en pacientes con EMRR. Adicionalmente, no se establecieron valores de la diferencia mínima clínicamente relevante para interpretar los resultados de las escalas de discapacidad (EDSS, MSFC).
- En ese sentido, con base a la evidencia disponible, no se encontraron diferencias significativas entre fingolimod e interferón beta-1a en pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo en la tasa de recaída anualizada, resultado que también fue reportado por las agencias de ETS SMC y AWMSG (que tuvieron acceso a los datos del estudio TRANSFORMS). Se debe tener presente que estos resultados son de carácter exploratorio dado que este subgrupo de pacientes no fue considerado en la aleatorización del estudio TRANSFORMS. No obstante, la evidencia sugiere que no existiría beneficio en brindar fingolimod para la población de interés (EMRRSRE).

- De este modo, con la evidencia disponible, no es posible determinar el balance riesgo beneficio del empleo de fingolimod en comparación con interferón beta 1-b en la población de interés (pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo), más aún, tendría un peor perfil de seguridad por eventos adversos serios. Cabe señalar que para la población general de pacientes con EMRR, las GPC recomiendan el uso de interferón beta-1a e interferón beta-1b, productos farmacéuticos actualmente disponibles en la institución. Por lo mencionado previamente, la inversión de los recursos de EsSalud en el financiamiento de medicamentos que no cuentan con el sustento adecuado de eficacia y seguridad no sería una decisión costo-oportuna para la institución dado que implicaría poner en riesgo la financiación de otras tecnologías eficaces y seguras disponible actualmente para los asegurados.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de fingolimod en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida, sin tratamiento previo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fingolimod, en comparación con interferón beta-1b, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida. Así, el médico neurólogo Dr. Julio Ramiro Vallejo Görbitz del Departamento de Medicina del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de la Red Asistencial la Libertad, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico fingolimod, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial la Libertad

P	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente con factores de riesgo mediano a alto riesgo de progresión (alta carga lesional, enfermedad muy activa)
I	Fingolimod 0.5 mg 01 tableta diaria vía oral
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de número de brotes - Disminución en la aparición de nuevas lesiones por resonancia magnética - Retardo de la atrofia cerebral - Evitar discapacidad laboral y física

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a especificar la población de interés y la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida*¥
I	Fingolimod 0.5 mg
C	Interferón Beta 1 b

O	<ul style="list-style-type: none">- Recurrencia de episodios (tasa de recaídas)- Discapacidad (Escala EDSS)- Deterioro cognitivo- Atrofia cerebral- Calidad de vida- Eventos adversos
----------	--

* Dos o más recaídas en el año previo según autorización de uso por parte de EMA.

* Sin tratamiento previo.

B. ASPECTOS GENERALES

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del cerebro y la médula espinal, caracterizada por episodios de disfunción neurológica que usualmente presentan recuperación, aunque también puede presentar un curso progresivo gradual (Frohman, Goodin et al. 2003, Compston and Coles 2008). Las lesiones causadas por la EM se diseminan en el tiempo y el espacio, afectando sitios separados en el sistema central en diferentes momentos (Frohman, Goodin et al. 2003, Compston and Coles 2008). La EM es más frecuente en adultos jóvenes y en las mujeres (Compston and Coles 2008, Harrison 2014).

La incidencia mundial de EM es de 3.6 por 100 000 personas-año en mujeres y 2 por 100 000 personas-años en hombres (Alonso and Hernan 2008). Cerca del 20 % de los casos de EM son familiares (Compston and Coles 2008), mientras que la tasa de concordancia es del 20 % al 30 % en gemelos monocigóticos y del 2 % al 3 % en gemelos dicigóticos (Harrison 2014), señalándose además que familiares de primer grado de personas con EM tendrían un riesgo incrementado para el desarrollo de EM (Kuo, Grainge et al. 2015). En comparación con la población general sana, la esperanza de vida de los pacientes con EM es menor entre siete a 14 años, siendo que más de la mitad de las muertes en pacientes con EM está directamente relacionadas a complicaciones de la enfermedad (Scalfari, Knappertz et al. 2013).

No se conoce la causa para el desarrollo de la EM. Es probable que esta enfermedad autoinmune se deba a una combinación de predisposición genética e influencia ambiental que condiciona el desarrollo de un trastorno inflamatorio mediado por el sistema inmunitario caracterizado por linfocitos autorreactivos. (Roach 2004, Weiner 2004, Frohman, Racke et al. 2006, Compston and Coles 2008). Entre los posibles factores de riesgo para el desarrollo de EM se tiene el fumar, la obesidad, una exposición reducida a luz ultra violeta (deficiente activación de vitamina D) y el trastorno relacionado con el estrés (Riise, Nortvedt et al. 2003, Munger, Chitnis et al. 2009, Staples, Ponsonby et al. 2010, Song, Fang et al. 2018). Otro factor propuesto en el desarrollo de la EM lo

constituye las infecciones virales incluyendo a los virus Epstein-Barr y a los Citomegalovirus, aunque se requiere de mayores estudios para determinar causalidad (Brahic 2010, Cusick, Libbey et al. 2013, Waubant, Mowry et al. 2013).

El paciente con EM no presenta manifestaciones clínicas que sean exclusivas de esta enfermedad, pudiéndose presentar síntomas sensoriales en las extremidades o en un lado de la cara, pérdida visual, debilidad motora aguda o subaguda, diplopía, trastornos de la marcha y problemas de equilibrio, signo de Lhermitte, vértigo, problemas de vejiga, ataxia de las extremidades, mielitis transversa aguda y dolor, entre otras. El diagnóstico de la EM debe ser dado durante la consulta con un médico especialista en neurología. De esta forma, se debe sospechar de EM en pacientes adultos jóvenes que presentan síntomas atribuibles a problemas de desmielinización focal o multifocal. Para confirmar el diagnóstico de EM, se pueden emplear los criterios de McDonald (2010), debiendo cumplirse (Polman, Reingold et al. 2011, Thompson, Banwell et al. 2018):

Para el subtipo de EM con recaída-remisión (EMRR):

- La presencia de ≥ 2 ataques con evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones, o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de ataque previo. Un ataque se define como un evento observado u objetivamente observado por el paciente con presentación típica de un evento inflamatorio desmielinizante del sistema nervioso central, con duración ≥ 24 horas y en ausencia de fiebre o infección; el diagnóstico definitivo de EM requiere al menos que un ataque sea confirmado por examen neurológico o por una respuesta anormal en el registro del potencial visual evocado en pacientes que informaron alteraciones visuales previas o por imágenes de resonancia magnética compatibles con desmielinización en el área correspondiente al historial de síntomas neurológicos anteriores.
- ≥ 2 ataques con evidencia clínica objetiva de una lesión y evidencia en la resonancia magnética de diseminación en el espacio demostrada por \geq lesión en T2 que involucran al menos 2 de 4 regiones típicas del sistema nervioso central, incluyendo las áreas periventriculares, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal. En la resonancia magnética no se requiere realce con gadolinio de las lesiones; si el paciente tiene síndromes de tronco encefálico o de médula espinal las lesiones sintomáticas no se incluyen para considerar el cumplimiento de los criterios.

Para el subtipo de EM de síndrome clínico aislado:

- Descrito como un episodio clínico monofásico reportado por el paciente y con hallazgos objetivos que reflejan un evento de desmielinización focal o multifocal en el sistema nervioso central de desarrollo agudo o subagudo, con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación, y en ausencia de fiebre o infección.
- El síndrome clínico aislado es similar a una recaída típica de un paciente con esclerosis múltiple típica que ocurre en un paciente que no tiene el diagnóstico de EM, de modo que, si el paciente es posteriormente diagnosticado con EM, el síndrome clínico aislado es considerado como el primer ataque de EM acontecido en este paciente.

Para la EM primaria progresiva:

- Se define como un año de enfermedad progresiva (determinada de forma prospectiva o retrospectiva) más 2 de las siguientes: evidencia en la resonancia magnética de diseminación en el espacio en el cerebro basada en ≥ 1 lesiones en T2 en regiones típicas del SNC (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) o
- Evidencia en la resonancia magnética de diseminación en el espacio en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones T2 en la médula espinal (sin contar las lesiones sintomáticas en pacientes con síndrome del tronco encefálico o la médula espinal) o ≥ 2 bandas oligoclonales y/o índice elevado de inmunoglobulina G (IgG) en el líquido cefalorraquídeo.

Para el subtipo EM progresiva secundaria:

- Es definido por un inicio como una EMRR, con un posterior curso progresivo de la enfermedad con o sin recaídas continuas. La tasa de ataque agudo generalmente se reduce con el tiempo y el curso de la enfermedad presenta un deterioro constante.
- Se reporta que un 65 % de los pacientes con recaídas remitentes entran en fase progresiva secundaria.

Respecto a las formas de presentación de la EM, la EMRR es la más frecuente de todos los tipos, siendo que aproximadamente el 85 % de pacientes con EM debutan con esta presentación. Dentro del grupo de pacientes con EMRR, existe un subgrupo que presenta una evolución rápida de la enfermedad, denominada Esclerosis múltiple con recaída-remisión severa de rápida evolución (EMRRSRE). La EMRRSRE se define por la

presencia de EM en pacientes con EMRR con dos o más brotes discapacitantes en un año y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (Scolding, Barnes et al. 2015, EMA 2019).

En cuanto a la terapia para pacientes con EM existen productos farmacéuticos, denominados terapias modificadoras de enfermedad que serían útiles para pacientes con EMRR en la reducción de las tasa de recaída y en disminuir la acumulación de lesiones vistas en RM (Montalban, Gold et al. 2018, Rae-Grant, Day et al. 2018). Sin embargo, se debe precisar que ninguna de estas terapias es curativa, siendo en general su efecto parcial para la reducción de las tasas de recaída y la progresión de la discapacidad (Montalban, Gold et al. 2018, Rae-Grant, Day et al. 2018). Entre las alternativas terapéuticas para el paciente con EM se tiene como terapia de infusión a natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab, como terapia vía inyección se tiene a los interferones o al glatiramer, y como alternativas por vía oral se tiene a dimetilfumarato, teriflunomida, fingolimod, siponimod o cladribine. A nivel institucional (EsSalud), se dispone de interferón beta-1b para el tratamiento de la EMRR y para el tratamiento de la EM progresiva recurrente. Adicionalmente, se dispone de interferón beta-1a para pacientes con EMRR que presentan eventos adversos a tratamiento previo con interferón beta-1b. A pesar de disponerse de estos productos farmacéuticos, existe interés de brindar una terapia para el paciente que debuta con EMRR muy activa, de evolución rápida (EMRRSRE). Por ello, se solicita evaluación de uso de fingolimod, producto farmacológico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, con el fin de lograr un mayor beneficio en los pacientes con EMRRSRE en cuanto a las recaídas y retraso en la progresión de la discapacidad en comparación con interferón beta-1b, que es el esquema disponible en EsSalud que recibiría este grupo de pacientes.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de fingolimod en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida (EMRRSRE) sin tratamiento previo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FINGOLIMOD

Fingolimod (Gilenya®, Novartis) es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato, que, al ser metabolizado, da lugar al metabolito activo fingolimod fosfato. El metabolito en mención se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato de los linfocitos, atraviesa la barrera hematoencefálica y se une al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central. Su función como antagonista funcional del receptor S1P es bloquear la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, lo que produce una redistribución de los linfocitos sin disminución en su número. Este efecto resultaría en una reducción de la infiltración de células linfocíticas patógenas (incluyendo células proinflamatorias Th17) al SNC que producirían de otra forma inflamación y lesión del tejido nervioso (EMA 2019).

Fingolimod fue aprobado en 2010 por la *Food and Drug Administration* (FDA). En la última versión del etiquetado (26 de octubre de 2018), FDA señala que fingolimod está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de EM en pacientes de 10 a más años de edad (FDA 2018). La *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el uso fingolimod en 2011. En la versión más actual de la etiqueta del producto (09 de abril de 2019), EMA señala que fingolimod está indicado en monoterapia para pacientes adultos o pediátricos desde los 10 años en adelante con EM como tratamiento modificador del curso de la enfermedad de EM remitente recurrente muy activa a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad, o para pacientes con EM remitente recurrente grave de evolución rápida, definida por dos o más brotes discapacitantes en un año y con una o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o con un significativo incremento de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (EMA 2019).

Fingolimod se administra por vía oral a una cápsula de 0.5 mg una vez al día en población adulta, pudiendo indicarse el producto con o sin alimentos. Es recomendable una monitorización para la primera dosis al igual que para el inicio del tratamiento cuando este ha sido interrumpido de la siguiente forma: un día o más durante las dos primeras semanas de tratamiento, más de siete días durante las semanas tres y cuatro de tratamiento, y más de dos semanas después de un mes de tratamiento (EMA 2019).

El principio activo fingolimod no es parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME). Asimismo, fingolimod no está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Para el 26 de marzo de 2019, en el portal web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID), sección "Registro Sanitario", figura como vigente el siguiente registro sanitario del compuesto activo fingolimod (DIGEMID 2019):

Tabla N° 1. Registro Sanitario de fingolimod (DIGEMID – MINSA 2019)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Rubro	Condición de venta	Estado
EE03959	GILENYA 0.5 mg	Cápsula	NOVARTIS BIOSCIENCE S PERU S.A.	Especialidad farmacéutica	Con receta médica	Vigente

Para el 26 de marzo de 2019, la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), reportaba un costo unitario por cápsula de 279.41 soles como precio mínimo y 390.88 como precio máximo (DIGEMID 2019). De esta forma, el costo de la terapia con fingolimod por paciente al mes (30 días) estaría en el rango de 8 382.3 a 11 726.4 soles, o su equivalente anual (365 días) de 101 984.65 a 142 671.2 soles. En relación al comparador para la pregunta PICO planteada, el precio del interferón beta-1b según el sistema informático SAP R/3 de EsSalud es de 313.67, lo que representaría bajo la indicación de uso de 0.25mg en días alternos, un costo de 57 401.61 soles.

Tabla N° 2. Costos con interferón beta-1b y fingolimod

Producto	Dosis	Costo por día por paciente (S/.)	Costo anual por paciente (S/.)
Fingolimod	01 cápsula diaria	279.41 – 390.88	101 984.65 – 142 671.20
Interferón beta-1b	1 ml vial interdiario	313.67	57 401.61

*Fuente de información: Sistema informático SAP R/3 de EsSalud.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de fingolimod, comparado con interferón beta-1b, en pacientes adultos con EM recurrente remitente muy activa, de evolución rápida sin tratamiento previo.

Para identificar documentos de interés para el presente dictamen, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en neurología. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health* y en el sitio web PROSPERO del *Centre for Reviews and Dissemination*.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Para ello, se usó términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo electrónico en el portal PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados posterior al 26 de marzo de 2019 (fecha original de las búsquedas en bases de datos).

Las estrategias de búsquedas según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en las tablas de la sección Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

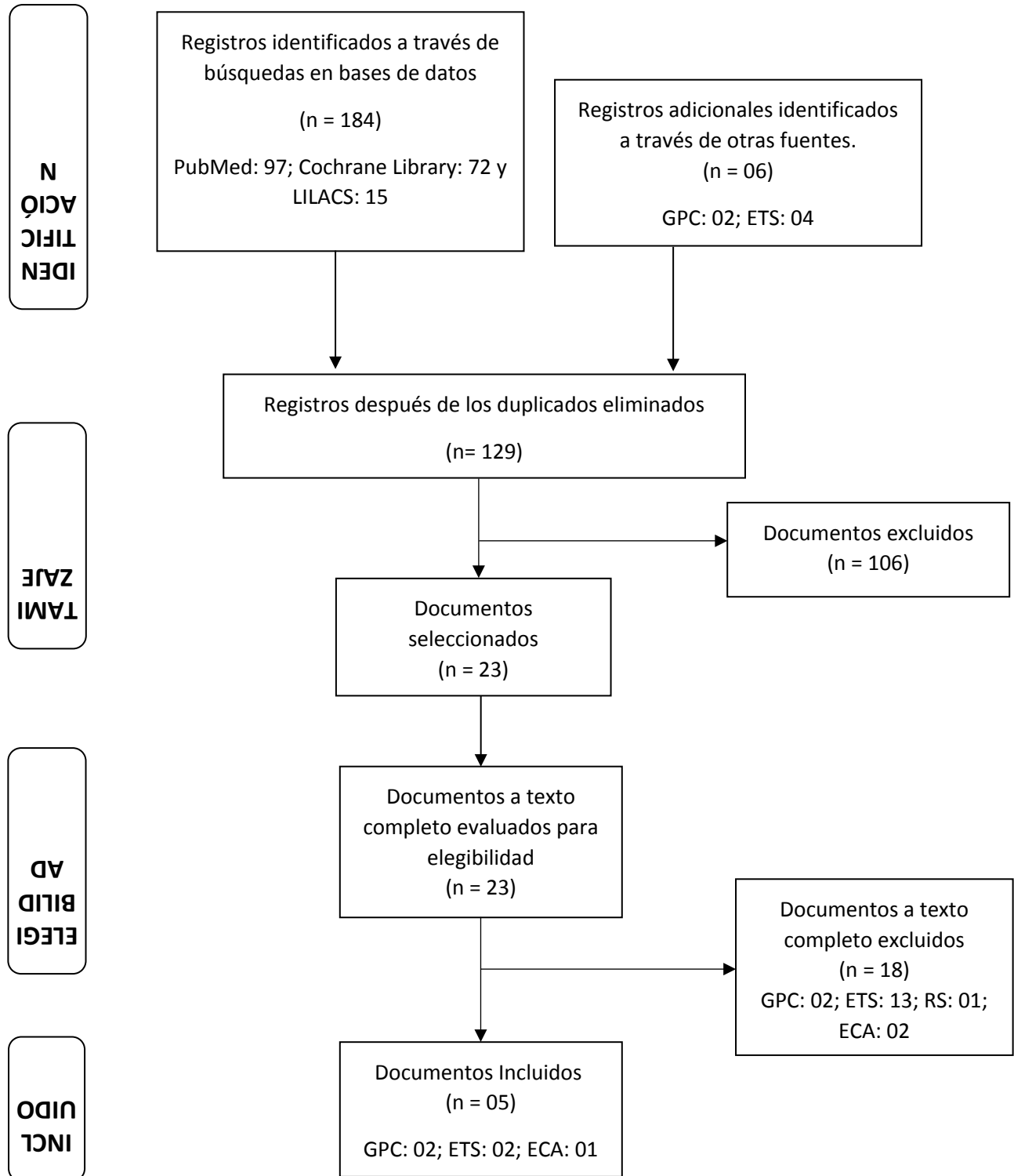
Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Los documentos incluidos debían responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir su inclusión. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. De esta forma, se seleccionarían GPC, ETS, metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen.

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal *ClinicalTrials.gov*, estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- American Academy of Neurology, 2018 - Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology (American Academy of Neurology 2018).
- European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis, European Academy of Neurology, 2018 -ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology 2018).

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Rae-Grant A, et al., 2018 - Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology (Rae-Grant, Day et al. 2018).

El documento de Rae-Grant et al. Fue excluido debido a que las recomendaciones son dadas por consenso de expertos, no considerando gradación de la evidencia para la emisión de las recomendaciones.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Multiple sclerosis in adults: management (National Institute for Health and Care Excellence 2014).

El documento de NICE, fue excluido debido a que, como bien menciona la GPC, lo relacionado a terapias modificadoras de la enfermedad (como fingolimod) se desarrolla en sus ETS, no estableciendo recomendaciones para el tratamiento de pacientes con EM con terapias modificadoras de efecto.

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, 2016 - Fingolimod (Gilenya®) 0.5mg hard capsules (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre 2016).
- Scottish Medicines Consortium, 2014 - Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®) (Scottish Medicines Consortium 2014).

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación

Las siguientes ETS no fueron incluidas en el cuerpo de evidencia del presente dictamen debido a que no realizaron una evaluación del empleo de la tecnología en la población de interés (pacientes con EMRRSRE).

- National Institute for Health and Care Excellence, 2012 - Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (National Institute for Health and Care Excellence 2012).
- Scottish Medicines Consortium, 2015 - Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®) (Scottish Medicines Consortium 2015).
- Scottish Medicines Consortium, 2012 - Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®) (Scottish Medicines Consortium 2012).
- Norwegian Institute of Public Health, 2016 - Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment (Norwegian Institute of Public Health 2016).
- Instituto Nacional de Salud, 2018 - Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente (Instituto Nacional de Salud 2018).
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2017 - Criterios de inicio y suspensión del tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente remitente (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria 2017).
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2013 - 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 (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2013).

- Ministerio de Salud, 2014 - Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad del fingolimod para esclerosis múltiple (Ministerio de Salud 2014).
- Ministério da Saúde, 2014 - Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla (Ministério da Saúde 2014).
- National Institute for Health and Care Excellence, 2012 - Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (National Institute for Health and Care Excellence 2012).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013 - Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013).
- Haute Autorité de santé, 2011 - GILENYA 0.5 mg (Haute Autorité de santé 2011).
- Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, 2019 - [A18-87] Fingolimod (multiple sclerosis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (Institute for Quality and Efficiency in Healthcare 2019).

Revisiones sistemáticas (RS):

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- La Mantia et al., 2016 - Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (La Mantia, Tramacere et al. 2016). No se incluyó la RS de La Mantia et al., incluyó dentro de los documentos incluidos en su revisión al estudio TRANSFORMS, documento descrito en el presente dictamen.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Cohen JA et al., 2010 - Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis (Cohen, Barkhof et al. 2010).

Se trata de la publicación original del estudio TRANSFORMS que fue incluido como evidencia indirecta para responder a la PICO establecida. Esto debido a que no fue diseñado para evaluar los efectos de fingolimod en la población de interés (EMRRSRE), sino en una población más general de pacientes con EMRR. Además, en el estudio no se empleó el comparador de interés (interferón beta-1b) si no el interferón beta-1a.

- Cohen JA et al., 2013 - Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS (Cohen, Barkhof et al. 2013).

Se trata de un análisis post-hoc del estudio TRANSFORMS que reporta datos de eficacia medida a través de la tasa de recaída anualizada en el subgrupo de interés del presente dictamen, esto es, pacientes con EMRRSRE.

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación

Los siguientes documentos no fueron incluidos debido a que no se realizó una comparación directa de la tecnología de interés (fingolimod) contra el comparador (interferón beta-1b) o por reportar resultados de forma exploratoria, no siendo de este modo, evidencia útil para el presente dictamen.

- Cohen JA et al., 2016 - Longinterf-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomized TRANSFORMS study (Cohen, Khatri et al. 2016).
- Khatri B et al., 2011 - Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study (Khatri, Barkhof et al. 2011).

Ensayos clínicos registrados en el portal ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov)

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación

No se incluyó la información reportada en el portal *ClinicalTrials* dado que la información sobre el estudio TRANSFORMS no presenta datos de la comparación directa de la tecnología de interés (fingolimod) contra el comparador (interferón beta-1b)

- Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis with Optional Extension Phase (TRANSFORMS). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00340834 (ClinicalTrials 2017).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Academy of Neurology - Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology (American Academy of Neurology 2018)

La GPC realizada por la American Academy of Neurology (AAN) tuvo como objetivo revisar la evidencia sobre el inicio, el cambio y la interrupción de las terapias modificadoras de la enfermedad para la EM en personas con síndrome clínicamente aislado, EM en recaída recurrente y formas progresivas de EM para el desarrollo de sus recomendaciones. Sobre la calidad de la GPC, el documento describió los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, la metodología empleada para establecer las recomendaciones y el modo de desarrollo de sus recomendaciones. Respecto a conflictos de interés de los autores de la GPC, se señala que se realizaron esfuerzos para que los participantes en la elaboración de la guía estuvieran exentos de los mismos, sin embargo, no se describe de forma específica la declaración de conflictos de interés por parte de los autores. La GPC menciona un plan de actualización de la guía sin especificar un período de tiempo en específico para el desarrollo de una nueva versión.

Para el desarrollo de este documento, los autores siguieron los lineamientos del proceso de desarrollo de guías de la AAN del 2011 para la identificación de artículos de investigación relevantes, revisados por expertos, revisiones sistemáticas y resúmenes realizando búsquedas bibliográficas en MEDLINE, PubMed Central y EMBASE publicados hasta noviembre de 2016. Los estudios se clasificaron (Clase I-IV) utilizando la clasificación de evidencia terapéutica de la AAN. La revisión sistemática también usó revisiones Cochrane publicadas anteriormente sobre terapias modificadoras de la enfermedad para la EM. Las recomendaciones se desarrollaron utilizando el proceso de la AAN, incluyendo un proceso de panel Delphi modificado. Las personas con EM participaron en el proceso de desarrollo de la guía y se llevaron a cabo dos períodos de revisión pública del documento. La gradación de la evidencia se realizó por dos panelistas sin conflictos de interés siguiendo el esquema de clasificación de artículos terapéuticos de la AAN. De esta forma, la GPC describió adecuadamente los métodos sistemáticos

empleados para la búsqueda de la evidencia y los criterios de selección de la evidencia además de las fortalezas y limitaciones de las mismas.

El panel que participó en el desarrollo de la guía estableció preguntas clínicas, siendo estas divulgadas públicamente antes de la revisión sistemática inicial. De este modo, se establecieron preguntas para guiar el desarrollo de la GPC que giraron en torno a determinar si, en pacientes con EMRR, las terapias modificadoras de la enfermedad eran mejores que el placebo en términos de tasas de recaídas anualizadas, la actividad de la nueva enfermedad detectada por RM según lo medido por la nueva carga de lesión T2 o medidas de atrofia, y la progresión de la enfermedad. Además, se evaluó la utilidad del cambiar de terapia modificadora de la enfermedad en caso se evidenciara actividad de la enfermedad. Para pacientes con EM progresiva, se buscó evaluar, si las terapias modificadoras de enfermedad eran superiores al placebo en la tasa de recaída o la progresión de la enfermedad en estudio y en su perfil en eventos adversos. Finalmente, para personas con síndromes clínicamente aislados, se buscó determinar si las terapias modificadoras de la enfermedad eran superiores al placebo para disminuir el riesgo de conversión a EM. De este modo, se debe señalar que la GPC no estableció una pregunta que evaluara el empleo de fingolimod u otra terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con EMRRSRE, siendo este subgrupo de pacientes la población de interés del presente dictamen. Por ello, se señalarán las recomendaciones generales señaladas para los pacientes con EMRR (grupo más amplio, que incluye a los pacientes con EMRRSRE).

En relación al empleo de fingolimod, AAN señala que en individuos con EMRR, fingolimod es más eficaz que el placebo para reducir el riesgo de lesiones T2 nuevas o de mayor tamaño a los 2 años (01 estudio Clase I [ECA con asignación oculta y claros criterios de inclusión/exclusión y no más de dos desenlaces principales] y 01 estudio Clase II [ECA sin rigurosidad de Clase I]). Además, señala que fingolimod sería probablemente más efectivo que el interferón beta-1a semanal para reducir el riesgo de lesiones nuevas o crecientes de T2 durante 1 año (01 estudio de Clase I), siendo una alternativa útil para pacientes con EMRR. Se debe señalar que esta GPC menciona como evidencia para recomendar el empleo de fingolimod al ECA TRANSFORMS, documento descrito como parte de la evidencia del presente dictamen. A su vez, en relación al interferón beta-1b, la AAN señala que esta tecnología sería mejor que placebo en la reducción de riesgos de recaídas más allá de los dos años, siendo una alternativa recomendable en pacientes con EMRR.

En conclusión, AAN recomienda el empleo de fingolimod e interferón beta-1b como alternativas terapéuticas para pacientes con EMRR (población más amplia a la de interés para el presente dictamen), siendo que ambos productos farmacéuticos serían mejores que placebo en la prevención de recaídas, sin considerar la forma de presentación de la

enfermedad para brindar una recomendación específica. En relación al presente dictamen, ANN no emite de forma particular una recomendación específica para los pacientes con EMRRSRE, los cuáles son la población de interés.

European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis, European Academy of Neurology - ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology 2018)

El objetivo del documento de ECTRIMS/EAN fue desarrollar una GPC basada en la evidencia para el tratamiento farmacológico de personas con EM. La GPC de ECTRIMS/EAN planteó preguntas de intervención terapéutica para pacientes con síndrome clínico aislado, en pacientes con EMRR y EM secundaria-progresiva acerca del momento de empleo o cambio de terapia modificadora de efecto para la enfermedad. La GPC también desarrolló preguntas de manejo clínico en torno a pronóstico según momento de inicio de terapia, monitoreo, beneficios por cambio en medicación o adición de terapias y seguridad de la terapia en gestantes. Cabe precisar que ninguna de las preguntas planteadas en la GPC de ECTRIMS/EAN estuvo enfocada en la población de interés que son los pacientes con EMRRSRE. Por ello, en esta subsección se mencionan las recomendaciones dadas para la población con EMRR (población más extensa, que incluye al subgrupo de EMRRSRE). En cuanto a la calidad de la GPC, el documento describió la metodología empleada para establecer las recomendaciones, los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, y el modo de desarrollo de sus recomendaciones. Además, señaló los conflictos de interés de los siete autores de la guía quienes declararon haber recibido algún tipo de financiamiento por la compañía propietaria de fingolimod, así como menciona un plan de actualización de la guía en cinco años. La GPC no contó con una evaluación por expertos externos para su publicación.

ECTRIMS/EAN desarrolló su guía según las recomendaciones del GRADE Working Group y en línea con la 2015 *Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline* de la *European Academy of Neurology*. Los autores emplearon estrategias de búsqueda en las bases bibliográficas: *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)*, *Excerpta Medica Database (Embase)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)/MEDLINE In-Process* y *Psychological Information Database (PsycINFO)*, para posteriormente realizar una revisión a títulos y resúmenes de los estudios identificados para su tamizaje e inclusión según cumplimiento de criterios de inclusión. Para la evidencia proveniente de los ECA, la calidad de los estudios individuales se evaluó utilizando la herramienta Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials.

Para la gradación de la evidencia, los autores siguieron dos enfoques. Para las preguntas de intervención terapéutica, se empleó la metodología GRADE empleando el *software* GRADEprofiler (GRADEpro) (Versión 3.6). Para las preguntas de gestión clínica, se utilizaron diferentes herramientas para la evaluación del riesgo de sesgo dependiendo del diseño del estudio. Para establecer consensos, el panel formuló recomendaciones prácticas sobre la base de la calidad de la evidencia y el equilibrio entre los beneficios para la salud y los daños para ambos tipos de preguntas, siendo que el consenso fue alcanzado usando la técnica de grupo nominal modificada siguiendo un proceso de dos etapas.

Entre las recomendaciones brindadas por ECTRIMS/EAN, se señala con un alto nivel de evidencia (ECA) las siguientes: ofrecer interferón a pacientes con síndrome clínico aislado y resultados anormales de RM con lesiones que sugieren EM que no cumplen con los criterios completos para la EM, ofrecer tratamiento temprano con medicamentos modificadores de la enfermedad en pacientes con EMRR (como interferón beta y fingolimod), según lo definido por las recaídas clínicas y/o la actividad detectada en RM (lesiones activas: lesiones que resaltan al contraste; lesiones T2 nuevas o de tamaño inequívoco evaluadas al menos una vez al año) y ofrecer un fármaco más eficaz a los pacientes tratados con interferón que muestren evidencia de actividad de la enfermedad. Para esta última recomendación, dentro de las posibilidades terapéuticas se señala a fingolimod que brindaría beneficios a través de la reducción de la tasa anual de recaídas. La GPC de ECTRIMS/EAN incluyó como evidencia para recomendar el empleo de fingolimod al estudio TRANSFORMS, documento descrito como parte de la evidencia del presente dictamen.

De esta forma, ECTRIMS/EAN brinda recomendaciones para distintos subgrupos de pacientes con EM, señalando a fingolimod e interferón beta como opciones de tratamiento para pacientes con EMRR. Además, recomienda el uso de fingolimod en pacientes que presenten evidencia de actividad de enfermedad estando en tratamiento con interferón. Sin embargo, ECTRIMS/EAN no brinda recomendación específica para la población de interés del presente dictamen que son pacientes con EMRRSRE.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Scottish Medicines Consortium - Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®) (Scottish Medicines Consortium 2014)

Scottish Medicines Consortium (SMC) realizó una ETS para fingolimod para las siguientes poblaciones: pacientes con alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al

menos una terapia modificadora de la enfermedad o, pacientes con EM remitente recidivante severa de rápida evolución definida por dos o más recaídas incapacitantes en un año, y con una o más lesiones que realzan al gadolinio en la RM cerebral o un aumento significativo en la carga de lesiones en T2 en comparación con una RM reciente. Para fines del presente dictamen, se reporta lo señalado para la segunda población (EM de evolución rápida). SMC recomienda el empleo de fingolimod en pacientes con EMRRSRE que puedan acceder al esquema de acceso a pacientes, que es un esquema propuesto por la compañía farmacéutica con el objetivo de mejorar la costo-efectividad de una droga y posibilitar el acceso a medicamentos innovadores.

Como parte de la evidencia evaluada sobre eficacia, la agencia señala a los estudios FREEDOMS I (fingolimod vs placebo), FREEDOMS II (fingolimod vs placebo) y al estudio TRANSFORMS (fingolimod vs interferón beta-1a). Este último estudio fue incluido como parte de la evidencia para el presente dictamen. Los tres ECA evaluados por SMC incluyeron una población de pacientes más amplia que la población de pacientes considerada de interés, por lo que se realizaron análisis de subgrupos en los tres estudios en el subgrupo con EM de rápida evolución (que habían recibido tratamiento previo o que no habían recibido tratamiento previo) y en el subgrupo con EM de rápida evolución que no habían recibido tratamiento previo. En general, estos subgrupos solo incluyeron pequeñas proporciones de las poblaciones de estudio en general, debido a ello, SMC señala que es posible que los estudios no hayan tenido el poder adecuado para detectar diferencias en las tasas de recaída anual entre fingolimod y el comparador (placebo o interferón beta-1a) en los subgrupos analizados.

Como resultados, SMC señala que, no hubo diferencias significativas en las tasas de recaída anualizadas en ninguno de los subgrupos de EMRRSRE sin tratamiento previo de los ECA FREEDOMS II o TRANSFORMS, pudiendo esto deberse al corto tiempo de seguimiento y al reducido número de participantes de este subgrupo. En cuanto a la seguridad, los datos de los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS se analizaron de forma agrupada, encontrándose que la frecuencia de todos los eventos adversos y eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento. Los eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia >5 % fueron más frecuentes en los grupos de fingolimod comparado con placebo destacándose la cefalea, diarrea, aumento de alanina aminotransferasa, influenza, hipertensión y linfopenia. Adicionalmente, la tasa global de infecciones e infecciones graves fue similar entre los grupos de tratamiento.

Para el estudio de costo-efectividad, SMC señala que la compañía presentó un análisis de minimización de costos en un horizonte de tiempo de cinco años comparando fingolimod 0.5 mg con la infusión de 300 mg de natalizumab para el tratamiento de pacientes con EMRRSRE. El uso de este comparador se basa en que natalizumab sería el medicamento

que recibirían los pacientes con EMRRSRE para su medio sanitario. Como resultado, fingolimod se asoció con un mayor costo de adquisición de medicamentos, lo que resultó en un costo incremental de £ 4435 en comparación con natalizumab basado solo en los costos de medicamentos (£ 19 175 y £ 14 740 para fingolimod y natalizumab, respectivamente). Sin embargo, como resultado de los menores costos de administración (fingolimod se administra vía oral), los resultados del caso base indican que fingolimod ahorra costos en comparación con natalizumab tanto en el primer año de tratamiento como en los años consecutivos, lo que resulta en un ahorro incremental de £ 569 en el año 1 y un ahorro incremental en años consecutivos de £ 1 291 para el sistema de salud de Escocia. El ahorro total descontado durante 5 años se estimó en £ 5 310. Adicionalmente, la compañía presentó un Esquema de acceso al Paciente que fue evaluado por el Grupo de Evaluación del Esquema de Acceso del Paciente, siendo considerado como aceptable para su implementación en el sistema sanitario de Escocia. Bajo este esquema, se ofreció un descuento simple que redujo el costo de fingolimod siendo de este modo una opción de tratamiento costo-efectiva.

Así, la SMC opta por recomendar el uso de fingolimod en los pacientes con EMRRSRE. No obstante, SMC señala que no se evidenció una reducción estadísticamente significativa en la tasa de recaída anual con fingolimod comparado con interferón beta-1a en pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo. Sobre la seguridad, SMC informa que la presencia de eventos adversos frecuentes (prevalencia mayor al 5 %) fue mayor en el grupo de fingolimod, aunque para los eventos adversos serios, no se evidenció diferencia para los grupos de fingolimod e interferón beta-1a o placebo en el análisis de los datos agrupados de los pacientes con EMRRSRE de los tres ECA incluidos. Además, SMC menciona que fingolimod tendría un perfil de costo-efectividad aceptable dentro de un esquema de acceso a medicamentos acorde con lo reglamentado para el sistema sanitario de Escocia.

All Wales Therapeutics and Toxicology Centre - Fingolimod (Gilenya®) 0.5 mg hard capsules (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre 2016)

El objetivo de la ETS realizada por All Wales Therapeutics and Toxicology Centre del All Wales Medicines Strategy Group AWMSG fue evaluar el empleo de fingolimod 0.5 mg en pacientes con EMRRSRE. AWMSG recomienda el uso de fingolimod como terapia modificadora de la enfermedad para su uso en el sistema sanitario galés en pacientes con EMRRSRE. Esta recomendación aplica únicamente solo en circunstancias en las que se utiliza el Plan de acceso al paciente o cuando el precio en lista del producto es equivalente o inferior al precio que figura el Plan de acceso al paciente.

Para esta ETS, AWMSG señala que la compañía presentó tres estudios controlados aleatorios de fase III de fingolimod en el tratamiento de la EMRR: FREEDOMS y FREEDOMS II compararon fingolimod con placebo, y TRANSFORMS compararon fingolimod con interferón beta-1a. Todos los estudios incluyeron pacientes previamente tratados y pacientes sin tratamiento previo, y reclutaron una población de EMRR más amplia que la indicación bajo consideración (pacientes con EMRRSRE). Sin embargo, AWMSG indica que la compañía presentó análisis *post hoc* del estudio TRANSFORMS y de los estudios combinados FREEDOMS y FREEDOMS II para pacientes adultos con EMRRSRE. Los expertos clínicos de AWMSG señalan que, para su sistema sanitario, natalizumab y alemtuzumab son las medicinas con mayor uso para pacientes con EMRRSRE. No obstante, debido a la falta de estudios de comparación directa entre fingolimod y natalizumab o alemtuzumab, la compañía realizó una búsqueda sistemática de la literatura y realizó una comparación indirecta de natalizumab con fingolimod en EMRRSRE. Sin embargo, una comparación indirecta entre alemtuzumab y fingolimod no fue posible.

AWMSG señala que la información dada por la compañía incluyó a 344 pacientes con EMRRSRE en los estudios FREEDOMS y FREEDOMS II los cuáles habían experimentado al menos dos recaídas en el año anterior al ingreso al estudio y tenían al menos una lesión que realizaba con gadolinio al inicio del estudio para los dos brazos de estudio (fingolimod 0.5 mg [n = 125] o placebo [n = 111]). Para los pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo, AWMSG señala que ambos estudios mostraron una tasa de recaída anual a los 24 meses de 0.24 (IC 95%: 0.15–0.40) en los tratados con fingolimod 0,5 mg en comparación con 0.74 (IC 95%: 0.49-1.11) en los tratados con placebo, con una reducción del 67 % en el riesgo de recaída ($p = 0.0006$). En cuanto al estudio TRANSFORMS, se halló una tasa de recaída anual a los 12 meses de 0.23 (IC 95%: 0.09-0.54) para fingolimod 0.5 mg en comparación con 0.30 (IC 95%: 0.15-0.63) para interferón beta, siendo la diferencia no estadísticamente significativa. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas para el desenlace de progresión de la discapacidad para fingolimod comparado a placebo (FREEDOMS) o fingolimod comparado con interferón beta-1a (TRANSFORMS). En cuanto a la seguridad, AWMSG menciona que los eventos adversos informados en los estudios TRANSFORMS, FREEDOMS y FREEDOMS II fueron similares en todos los grupos de estudio (placebo, fingolimod 0.5mg e interferón beta), siendo la mayoría de los eventos adversos informados leves o moderados.

En cuanto a la costo-efectividad del empleo de fingolimod, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico realizado encuentran que cuando un QALY¹ se valora a £ 20

000, existe una alta probabilidad de que fingolimod sea una opción de tratamiento costo-efectiva en comparación con natalizumab, de igual forma para cuando se compara fingolimod con natalizumab y los QALY se valoran en £ 30,000. Sin embargo, al compararse fingolimod con alemtuzumab, no se encuentra un escenario beneficioso para el empleo de fingolimod al umbral de £ 30,000. Adicionalmente, el comité menciona que una ventaja de fingolimod sería su administración vía oral comparada con la vía intravenosa utilizada por otras terapias. De este modo, el empleo de fingolimod sería costo efectivo dentro del esquema de acceso a medicamentos del sistema de salud de Gales.

De este modo, AWMSG señala que los análisis de eficacia en población de interés (EMRRSRE sin tratamiento previo) no encontraron diferencias en la tasa de recaída anualizada entre el grupo de fingolimod e interferón beta-1a. Sobre la seguridad, tampoco encontraron diferencias entre ambos grupos. La aprobación de uso de fingolimod en pacientes con EMRRSRE se basó en un análisis de costo-efectividad que tomó en cuenta un esquema de acceso a medicamentos acorde a las normativas del sistema sanitario de Gales.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

El ensayo clínico TRANSFORMS incluido en este dictamen aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de estudio al no haber sido diseñado para evaluar el empleo de fingolimod en la población de interés (EMRRSRE), si no, en una población más amplia (pacientes con EMRR, población que incluye al subgrupo con EMRRSRE). Adicionalmente, el estudio TRANSFORMS no emplea el comparador de interés (interferón beta-1b), que es el producto farmacéutico empleado en EsSalud para la terapia de esta población. A pesar de ello, algunos reportes encuentran que las tecnologías interferón beta-1a e interferón beta-1b serían comparables en su eficacia y seguridad en pacientes con EMRR (Etemadifar, Janghorbani et al. 2006, Hadjigeorgiou, Doxani et al. 2013), por lo que los resultados obtenidos en TRANSFORMS pueden tener utilidad para fines del presente dictamen. Como parte de la presentación de resultados, los autores del estudio TRANSFORMS reportan resultados *post hoc* sobre eficacia para la población de interés del presente dictamen (EMRRSRE). Estos resultados son descritos en párrafos a continuación.

¹ QALY: unidad de medida de las preferencias de los individuos respecto a la calidad de vida que se ha producido mediante una intervención sanitaria, combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud.

El estudio TRANSFORMS, fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación (*double dummy*), de tres grupos paralelos, que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de fingolimod con la del interferón beta-1a en pacientes con EMRR. El diseño del estudio y su conducción contó con la participación de un comité formado por investigadores académicos y del patrocinador (Novartis Pharma). Los datos del estudio fueron recopilados por los investigadores de los centros de investigación y analizados por el patrocinador. Todos los autores tuvieron acceso a todos los datos y participaron en todos los análisis y en la interpretación de resultados, además de escribir el manuscrito y enviarlo para su publicación. El estudio TRANSFORMS se realizó siguiendo las pautas de la Conferencia Internacional de Armonización y los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el comité institucional en cada centro de investigación. Todos los pacientes proporcionaron consentimiento informado por escrito para su participación.

Para la elegibilidad de los participantes, se requirió una edad entre 18 y 55 años, un diagnóstico de EM que cumplió con los criterios revisados de McDonald, tenían enfermedad con un curso de recaída-remisión, habían tenido al menos una recaída documentada durante el año anterior o al menos dos recaídas documentadas durante los dos años anteriores y una puntuación de 0 a 5.5 en la Escala Expandida de Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés, [la escala va desde 0 hasta 10, con puntuaciones más altas que indican un mayor grado de discapacidad]). Los criterios de exclusión incluyeron una recaída documentada o tratamiento con corticosteroides dentro de los 30 días anteriores a la aleatorización, presentar una infección activa, edema macular, inmunosupresión inducida por medicación o enfermedad y enfermedad sistémica coexistente clínicamente significativa. En relación a terapias previas, haber recibido recientemente terapia con cualquier tipo de interferón beta o acetato de glatiramer no fue considerado un criterio de exclusión.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 12 meses de terapia con fingolimod oral a una dosis diaria de 1.25 o de 0.5 mg o a recibir interferón b-1a intramuscular (Avonex®, Biogen Idec) a una dosis semanal de 30 µg. La aleatorización se realizó en bloques de seis dentro de cada centro de investigación y fue estratificado por centro de investigación. La asignación fue realizada con el uso de un sistema de respuesta interactiva. El manejo médico fue realizado por un médico neurólogo para cada centro de investigación. Un médico neurólogo examinador tuvo la función de determinar las puntuaciones de EDSS (esta escala va desde 0 hasta 10, con puntuaciones más altas que indican un mayor grado de discapacidad). El neurólogo del centro de investigación o un técnico capacitado calcularon las puntuación del *Multiple Sclerosis Functional Composite Score* (MSFC), que incluye los puntajes promedio de la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies (7.62 m), la prueba de clavijas de nueve hoyos y de la velocidad de procesamiento de la

información auditiva (PASAT-3), para posteriormente normalizar estos valores a una población de referencia y obtener puntuaciones z individuales que son promediadas para crear una puntuación compuesta que representa la gravedad del paciente individuo en relación a la población de referencia. En la escala MSFC las puntuaciones más altas indican una mejora en la discapacidad.

La evaluación de la seguridad fue realizada por un comité independiente. Se realizaron evaluaciones de seguridad al momento de selección, al inicio del estudio, y en los meses 1, 2, 3, 6, 9 y 12. Las puntuaciones EDSS se obtuvieron cada 3 meses y las puntuaciones de MSFC cada 6 meses. Las imágenes de resonancia magnética estandarizadas se obtuvieron al momento de la selección y a los 12 meses siendo analizadas de manera centralizada en el Image Analysis Center de Amsterdam.

El desenlace primario del estudio fue la tasa de recaída anualizada, que se definió como el número de recaídas (empeoramiento de síntomas o aparición de nuevos síntomas) confirmadas durante un período de 12 meses. Los desenlaces secundarios fueron el número de lesiones hiperintensas nuevas o que aumentaron en la evaluación de la RM ponderadas en T2 a los 12 meses y el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad. Para el cálculo del tamaño muestral, se empleó los datos de un ensayo de fase 2 de fingolimod y un ensayo de fase 3 de interferón beta-1a, que mostraron una tasa de recaída anualizada de 0.33 para una dosis de 1.25 mg de fingolimod y de 0.55 para interferón b-1a, con una desviación estándar de 0.9 y un total de 57 interrupciones del estudio debido a medicación por año para cada grupo. Con el empleo de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon-Mann-Whitney, se estimó un total de 425 pacientes por grupo de estudio para proporcionar un poder del 90 % con un nivel de significación bilateral de 0.05. Para el control de errores de tipo I, se aplicó un ajuste de multiplicidad a las pruebas para las comparaciones entre fingolimod e interferón beta-1a en un orden jerárquico, según la dosis de fingolimod, para los desenlaces finales del estudio a un nivel de significancia de 0.05. Sin embargo, la prueba de rango inferior se realizó solo cuando cada prueba de rango superior indicó una significación estadística.

El análisis de eficacia y seguridad se realizó en la población por intención de tratamiento modificada, la que incluía a todos los pacientes aleatorizados y que recibieron al menos una dosis de un fármaco de estudio. El estudio TRANSFORMS fue diseñado para evaluar la hipótesis nula de que no existen diferencias significativas en la tasa anual de recaídas entre los grupos de fingolimod y el grupo de interferón b-1a empleando un modelo de regresión binomial negativo con ajuste por grupo de estudio, país, número de recaídas en los dos años anteriores y puntaje EDSS de referencia.

Resultados

En el periodo de mayo de 2006 hasta septiembre de 2007, un total de 1292 pacientes fueron aleatorizados en 172 centros clínicos de 18 países. De estos, 12 fueron excluidos antes de recibir cualquier medicamento del estudio o por no cumplir con los criterios de elegibilidad. De esta forma, 420 fueron asignados a recibir fingolimod 1.25 mg, 429 a fingolimod 0.5 mg y 431 a interferón b-1a, siendo estos grupos la población por intención a tratar modificada. A nivel de características basales, los participantes de los tres brazos de estudio tenían características similares en cuanto a la media y mediana de edad, intervalo desde la aparición de síntomas de la enfermedad a la aleatorización, recaídas en el último y dos últimos años, puntaje EDSS, historia previa de tratamiento y hallazgos de RM. Para fines del presente dictamen, se reportan los resultados de los grupos fingolimod 0.5 mg y el grupo control (interferón beta-1a). Solo se incluyó el brazo activo de fingolimod 0.5 mg (y no el de fingolimod 1.25mg) dado que esta pauta terapéutica la de interés para el presente dictamen (es la intervención de interés de la pregunta PICO).

A continuación, se reportan los resultados de eficacia y seguridad para la población general (Cohen et al., 2010) y de eficacia para el subgrupo de pacientes con EMRRSRE (Cohen et al., 2013)

Cohen et al., 2010 - Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis (Cohen, Barkhof et al. 2010)

Resultados de eficacia para la población total del estudio (pacientes con EMRR)

Tasa de recaída anual

En cuanto al desenlace primario del estudio, el grupo de fingolimod 0.5 mg presentó una tasa de recaída anual de 0.16 (IC 95%:0.12 – 0.21), siendo de 0.33 (IC 95%: 0.26- 0.42) en el grupo de interferón beta-1a, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Discapacidad

En cuanto a discapacidad, el cambio medio en el score EDSS fue de -0.08 ± 0.79 y 0.01 ± 0.78 , para fingolimod e interferón, respectivamente, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0.06$). En cuanto al score MSFC, las diferencias medias fueron de 0.04 ± 0.42 y -0.03 ± 0.48 , respectivamente, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambas diferencias.

Las tasas de pacientes que permanecieron libres de progresión de discapacidad a los 12 meses fue de 94.1 (IC 95%: 91.8 – 96.3) y de 92.1 (IC 95%: 89.4 – 94.7) para los grupos de fingolimod 0.5 mg e interferón, respectivamente, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.25$).

Atrofia cerebral

Sobre la atrofia cerebral, a los 12 meses de la terapia, se presentó un cambio medio de volumen cerebral respecto al valor basal de -0.31 ± 0.65 y -0.45 ± 0.73 en los grupos fingolimod 0.5 mg e interferón, respectivamente, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos cambios ($p < 0.001$).

Calidad de vida

El estudio TRANSFORMS no reportó resultados sobre calidad de vida.

Resultados de seguridad

Se reportaron 369 (86.0 %) y 395 (91.6 %) eventos adversos en los grupos fingolimod 0.5 mg e interferón beta-1a. De estos eventos, 24(5.6 %) y 16(3.7 %) llevaron a discontinuación de la terapia para cada grupo respectivamente. No se presentaron eventos de muerte en los grupos de fingolimod 0.5 mg e interferón.

En cuanto a eventos adversos serios, se presentaron 30 (7.0 %) en el grupo de fingolimod 5.0 mg y 25 (5.8 %) en el grupo de interferón beta-1a. Del total de eventos adversos serios en el grupo de fingolimod 0.5 mg, se presentaron cuatro (0.9 %) eventos cardiovasculares. No se presentaron eventos adversos serios cardiovasculares en el grupo de interferón. En cuanto a infecciones, se presentó un (0.2 %) evento en el grupo de fingolimod 0.5 mg y tres (0.7 %) en el grupo de interferón. El desarrollo de neoplasias como evento adverso serio se presentó en 8 (0.19 %) pacientes en el grupo de fingolimod 0.5 mg y en uno (0.2 %) en el grupo de interferón. No se presentó disnea como evento adverso serio en ninguno de los grupos de interés para el presente dictamen. De este modo, si bien se presentó una mayor proporción de eventos adversos totales en el grupo de interferón beta-1a, se observó una mayor tasa de eventos adversos serios y discontinuación debido a eventos adversos serios en el grupo de fingolimod 0.5 mg, lo que representa un mayor número de eventos adversos lo suficientemente severos para llevar a los pacientes a discontinuar el tratamiento o producir la muerte en el grupo de fingolimod.

Cohen JA et al., 2013 - Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS (Cohen, Barkhof et al. 2013)

Resultados de eficacia para el subgrupo de pacientes con EMRRSRE (población de interés).

En el análisis *post hoc* del estudio TRANSFORMS se encontró que, del total de participantes, únicamente 57 (30 en el grupo de interferón beta-1a y 27 en el grupo de fingolimod 0.5 mg) cumplían con los criterios para ser considerados en el subgrupo de EMRRSRE sin tratamiento previo.

Tasa de recaída anual

No se reportaron las tasas de recaída anualizada por grupo de tratamiento, pero se informó una reducción en la tasa de recaída anualizada con fingolimod 0.5mg versus interferón beta-1a de 25 %, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.614$).

Atrofia cerebral

No se encontraron diferencias en el cambio porcentual de volumen cerebral entre ambos grupos ($p=0.150$).

En el análisis *post hoc* del estudio TRANSFORMS, no se reportaron resultados sobre seguridad (eventos adversos) ni sobre discapacidad (scores EDSS y MSFC).

Análisis crítico

El estudio TRANSFORMS tuvo como desenlace primario evaluar la tasa de recaída en pacientes con esquema terapéutico de fingolimod o interferón beta-1a en pacientes con EMRR. Los resultados generales del estudio TRANSFORMS no pueden ser aplicados directamente a nuestra población de interés (pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo) dado que el ensayo no fue desarrollado para evaluar la tecnología en la población de la pregunta PICO planteada para esta evaluación sino en una población más grande (EMRR tratados y no tratados previamente). Como parte de un análisis *post hoc* de subgrupos, los autores de TRANSFORMS reportan resultados de eficacia en pacientes con EMRRSRE, siendo el número de participantes cuya enfermedad cumplía con los criterios para ser considerada EMRRSRE muy bajo ($n=57$), no reportándose para este subgrupo (que es la población de pacientes de interés del presente dictamen) datos sobre seguridad y discapacidad. El estudio TRANSFORMS no reportó resultados sobre la

calidad de vida. En este punto, es importante mencionar que la EM es una enfermedad altamente asociada con morbilidad y, por lo tanto, requiere que, en la evaluación de nuevas terapias, se contemple su potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes, siendo este desenlace recomendable de medir durante los ensayos clínicos (Miller, Rudick et al. 2000).

Como resultado general del estudio, se encontró una tasa de recaída anualizada menor en los pacientes que recibieron fingolimod 0.5 mg comparada a la de pacientes en el brazo de interferón beta-1a para la población con EMRR. En el análisis *post hoc*, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de fingolimod 0.5 mg y el de interferón beta-1a en la tasa de recaída anualizada por pacientes con EMRRSRE (población de interés para el presente dictamen). Las recaídas (medida como tasa anualizada de recaídas) son ampliamente empleadas en estudios en población con EM, dado que la presencia de recaídas tempranas o una tasa de recaída mayor al principio de la enfermedad sería predictiva de la discapacidad futura atribuible a este problema (Lublin 2005, Tremlett, Yousefi et al. 2009, Inusah, Sormani et al. 2010). Sin embargo, el empleo de este desenlace presenta limitaciones tales como que la identificación de una recaída es subjetiva, lo que hace necesario el aseguramiento del ciego durante el estudio recomendándose una segunda evaluación para objetivar la recaída (lo que igual podría constituir un problema ya que los síntomas o signos pueden haberse recuperado, y el sesgo de recuerdo del paciente y el sesgo del observador por parte del examinador puede influir en la segunda evaluación) (Thygesen 1965, Freedman, Selchen et al. 2013). Además, la medida de este desenlace requiere la colaboración del paciente para el reporte de nuevas recaídas ya que el solo reporte durante los contactos con el paciente haría que las tasas de recaídas sean menores a las reales. De este modo, dada la incertidumbre en torno a la fiabilidad de los resultados de la tasa de recaídas anualizadas, y teniendo presente que la tasa de recaída anualizada carece de especificidad con respecto a la discapacidad y la gravedad de la recaída al no ser capturadas en la medición, se requiere que los resultados de este desenlace sean complementados con otros de implicancia clínica a fin de concluir sobre la eficacia de una terapia en pacientes con EM.

No se encontraron diferencias en cuanto a la discapacidad entre ambos brazos de estudio medida con el *score* EDSS, aunque si encontraron diferencias significativas con el empleo del *score* MSFC para la población EMRR. El estudio *post hoc* no reportó datos sobre estos *scores* en población EMRRSRE (población de interés para el presente dictamen). Cabe precisar que EDSS es el *score* con más historia de empleo para el estudio de discapacidad en pacientes con EM. Si bien existen diferentes recomendaciones para establecer un cambio en el *score* clínicamente relevante para la prueba de EDSS (Noseworthy, Vandervoort et al. 1990, Francis, Bain et al. 1991, European Medicines

Agency 2012) en el estudio TRANSFORMS no se estableció un punto de corte para determinar una mínima diferencia clínicamente relevante. De esta forma, la medición de la progresión con el *score* EDSS tiene limitaciones para su interpretación.

Respecto al *score* MSFC, se ha reportado previamente que se correlaciona con el *score* EDSS, con los hallazgos de RM y con el estado de salud reportado por el paciente, aunque estas correlaciones no serían consistentes (Miller, Rudick et al. 2000, Kalkers, Bergers et al. 2001, Brochet, Deloire et al. 2008). Uno de los problemas de la aplicabilidad del *score* MSFC es su interpretación debido al mecanismo empleado para el cálculo del *score* (*z-scores*), los que, además, pueden verse afectados según la población de referencia empleada, haciendo poco práctica la comparabilidad entre estudios (Kalkers, de Groot et al. 2000, Fox, Lee et al. 2007). Por ello, para el *score* MSFC algunos autores recomiendan emplear puntos de corte con el fin de establecer un cambio clínicamente relevante, habiéndose utilizado valores de cambio de 15 % a 20 % para algunos componentes de la prueba (Hoogervorst, Kalkers et al. 2004, Bosma, Kragt et al. 2010). En el estudio TRANSFORMS no se estableció un *score* de cambio clínicamente relevante, lo que limita la interpretación del hallazgo. De esta forma, si bien el estudio TRANSFORMS empleo mediciones ampliamente utilizadas para la evaluación de la discapacidad en ECA con población con EM, el no establecer puntos de corte para establecer la mínima diferencia clínicamente relevante limita la interpretación de los resultados reportados.

En cuanto a la atrofia cerebral evidenciable por RM se encontró un menor deterioro en el grupo de fingolimod comparado con el de interferón beta-1a para el total de pacientes con EMRR. Si bien en la literatura se ha encontrado correlación entre la atrofia cerebral, el déficit cognitivo y la progresión de la discapacidad en el periodo de dos años en pacientes con EMRR (Wattjes, Rovira et al. 2015), esta medición es considerada controversial debido a la falta de valores normales (comparación con personas sanas), la variación intraindividual del volumen cerebral, la presencia de comorbilidades, y el uso terapias modificadoras de la enfermedad (los que pueden inducir pseudoatrofia). Además, las propias diferencias en los equipos empleados para realizar las RM pueden ser fuentes de variabilidad en las mediciones del volumen cerebral (Vidal-Jordana, Sastre-Garriga et al. 2013, Vidal-Jordana, Sastre-Garriga et al. 2016, Dwyer, Silva et al. 2017). Debido a ello, este desenlace requiere condecirse con otros hallazgos para tener una utilidad clínica para el paciente con EM.

En cuanto a la seguridad, si bien existió una mayor proporción de eventos adversos totales en el grupo de interferón beta-1a en comparación con interferón 0.5 mg, se observó una mayor tasa de eventos adversos serios y discontinuación debido a eventos adversos en el grupo tratado con fingolimod. Esto indicaría que el empleo de fingolimod

se asociaría con un mayor número de eventos adversos lo suficientemente importantes como para llevar a los pacientes a discontinuar el tratamiento o causar muerte. En cuanto a la población de EMRRSRE (de interés para este dictamen), no se reportaron resultados por seguridad en el análisis post-hoc de subgrupos del ECA TRANSFORMS.

Como conclusión, el estudio TRANSFORMS encontró que el grupo de fingolimod presentó una menor tasa de recaídas anualizada comparada con el grupo de interferón para pacientes con EMRR. Para los pacientes con EMRRSRE (población de interés), el análisis *post hoc* del estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de estudio. Se observaron cambios estadísticamente significativos en relación a una de las dos escalas utilizadas para evaluar discapacidad, pero la relevancia clínica de estos cambios es incierta debido a que no se estableció un punto de corte de la mínima diferencia clínicamente relevante. Por otro lado, si bien no se alcanzó la significancia estadística, se observó una mayor tasa de eventos adversos serios y de discontinuación debido a eventos adversos en el brazo de fingolimod. Los resultados de TRANSFORMS tienen limitaciones para ser directamente aplicables a nuestra población de interés (EMRRSRE) dado que el ensayo fue desarrollado para evaluar la eficacia y seguridad de fingolimod en una población más amplia (EMRR), no habiéndose dado la aleatorización de los participantes en los brazos de estudio en los pacientes con EMRRSRE, lo que hace que los resultados obtenidos sean exploratorios para la población de la pregunta PICO.

V. DISCUSIÓN

Dentro de los pacientes con EMRR existe un subgrupo de pacientes que tienen una presentación más severa de la enfermedad, denominado EMRRSRE. Se ha sugerido que este fenotipo de EMRR requeriría un abordaje diferente debido a la naturaleza más grave de la enfermedad, en donde el paciente puede presentar una acumulación más acentuada de lesiones neurológicas irreversibles comparada con otros pacientes con EMRR. Debido a ello, este fenotipo requeriría terapias óptimas que prevengan el desarrollo de eventos inflamatorios (que conducen a un curso progresivo de la enfermedad), dada la corta ventana de oportunidad de proporcionar terapia para este propósito. (Fernández 2017, Huisman, Papadimitropoulou et al. 2017).

En EsSalud se dispone de interferón beta-1b para el tratamiento de la EMRR y para el tratamiento de la EM progresiva recurrente. Se dispone también de interferón beta-1a para pacientes con EMRR que presentan eventos adversos al tratamiento previo con interferón beta-1b. A pesar de ello, existe interés de brindar una terapia para el paciente que debuta con EMRRSRE. Por ello, se solicita evaluación de uso de fingolimod, producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, con el fin de lograr un mayor beneficio en los pacientes con EMRRSRE en cuanto a la disminución de las recaídas y la progresión de la discapacidad en comparación con interferón beta-1b.

En ese sentido, se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta la actualidad (mayo 2019) sobre la eficacia y seguridad de fingolimod, en comparación con interferón beta-1b, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida, sin tratamiento previo. Como resultado de la búsqueda, se encontró cinco documentos o publicaciones: dos GPC elaboradas por la American Academy of Neurology (AAN) y European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis, European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN); dos ETS realizadas por All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) y Scottish Medicines Consortium (SMC); y dos publicaciones de un único ECA denominado TRANSFORMS que respondía a la pregunta PICO del dictamen a través de un análisis *post hoc*. Este estudio fue incluido como evidencia indirecta dado que fue diseñado para evaluar el uso de fingolimod en una población más amplia (pacientes con EMRR) y por el empleo de un comparador distinto (interferón beta-1a). Si bien interferón beta-1a no es precisamente el medicamento empleado en el sistema sanitario de EsSalud, reportes encuentran que su eficacia y seguridad sería similar a la de interferón beta-1b (Etemadifar, Janghorbani et al. 2006, Hadjigeorgiou, Doxani et al. 2013), por lo que los resultados obtenidos en TRANSFORMS pueden tener utilidad para fines del presente dictamen. El estudio TRANSFORMS fue, de igual forma, empleado por las instituciones elaboradoras de GPC y ETS para realizar sus recomendaciones.

En cuanto a las GPC, las guías de la AAN y ECTRIMS/EAN no brindan una recomendación específica para el empleo de fingolimod en pacientes con EMRRSRE. Esta ausencia de recomendación específica para la población de interés se relacionaría a que la definición de la población con EMRRSRE no forma parte de una clasificación de la enfermedad, siendo más bien una indicación dada por la EMA en la autorización de uso de fingolimod. Por ello, se mencionan las recomendaciones brindadas para la población general (EMRR). En primer lugar, ambas GPC mencionan que el interferón beta-1b es una alternativa útil en pacientes con EMRR. Sobre la tecnología en evaluación, AAN recomienda el empleo de fingolimod en individuos con EMRR para reducir el riesgo de lesiones T2 nuevas o de mayor tamaño a los 2 años y por ser posiblemente más efectiva que la terapia con placebo o interferón. De igual forma, recomienda el empleo de fingolimod para el subgrupo de pacientes con EM altamente activa. Por su parte, la GPC de ECTRIMS/EAN, señala que se deben ofrecer terapias modificadoras de efecto de manera temprana a pacientes con EMRR (incluyendo el uso de interferón beta y fingolimod) y ofrecer fármacos eficaces en caso de evidencia de actividad de la enfermedad en pacientes en terapia con interferón o acetato de glatiramer, siendo una posibilidad para ambas recomendaciones el empleo de fingolimod. De esta forma, ambas GPC recomiendan el empleo de fingolimod e interferón beta en pacientes con EMRR, sin embargo, no brindan una recomendación específica para el subgrupo de pacientes con EMRRSRE. En cuanto a la evidencia empleada, ambas GPC señalan como evidencia para el desarrollo de sus recomendaciones al estudio TRANSFORMS, documento descrito en el presente dictamen.

Con respecto a las ETS de SMC y AWMSG, estas realizaron la evaluación de la tecnología de interés analizando como parte de la evidencia al estudio TRANSFORMS. Ambas agencias señalaron que no existirían diferencias estadísticamente significativas entre fingolimod e interferón beta-1a en las tasas de recaídas y la progresión de discapacidad en pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo, reportando un perfil de seguridad similar para eventos adversos y eventos adversos serios, aunque SMC reporta una mayor proporción de eventos adversos frecuentes (prevalencia mayor del 5%) en el grupo de fingolimod. Cabe precisar que lo reportado en cuanto a la seguridad proviene de la data agrupada de tres ECA: TRANSFORMS, FREEDOMS y FREEDOMS II, siendo que los dos últimos evaluaron a la tecnología de interés en comparación con el placebo. Tanto SMC como AWMSG recomiendan el uso de fingolimod para pacientes con EMRRSRE que puedan acceder a un esquema propuesto por la compañía farmacéutica con el objetivo de mejorar la costo-efectividad de fingolimod comparada con natalizumab (medicamento empleado para esta población en el sistema sanitario escocés y galés, respectivamente). De esta forma, la aprobación de uso de fingolimod dada por ambas agencias se condiciona a esquema de acceso a medicamentos para la población de

interés que hagan costo efectivo su empleo. Cabe precisar que estos escenarios no serían compatibles con EsSalud dado que en estas evaluaciones de costo-efectividad se emplearon otras tecnologías diferentes a las disponibles en EsSalud (interferón beta-1b) para la población de interés (EMRRSRE), además de tratarse de otros contextos económicos y sanitarios.

El estudio TRANSFORMS es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación (*double dummy*), de grupos paralelos, que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de fingolimod con la del interferón beta-1a en pacientes con diagnóstico de EMRR con y sin tratamiento previo. Dado que el estudio TRANSFORMS no fue diseñado para evaluar a fingolimod en la población de interés (EMRRSRE) si no en una más amplia (EMRR) y siendo que además utilizó como comparador a interferón beta-1a y no a interferón beta-1b (medicamento disponible en EsSalud para esta condición clínica), los resultados de este estudio representaron evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO establecida en el dictamen.

En cuanto a los resultados del estudio TRANSFORMS, el grupo de fingolimod 0.5 mg presentó una tasa de recaída anual estadísticamente menor que en el grupo de interferón beta-1a para la población de pacientes con EMRR. En cuanto a la atrofia cerebral medida por RM, se encontró un menor deterioro en el grupo de fingolimod comparado con el de interferón beta-1a. Sobre la tasa de pacientes que permanecieron libres de progresión de discapacidad a los 12 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. De igual forma, no se encontraron diferencias en el *score* de discapacidad EDSS, aunque si las hubo para el *score* MSFC. Sin embargo, no se especificó puntos de corte de significancia clínica para estos *scores*. El estudio TRANSFORMS no reportó resultados sobre calidad de vida. En cuanto a la seguridad, se presentó un mayor número de eventos adversos serios y discontinuación de tratamiento por eventos adversos serios en el grupo de fingolimod.

Como parte de un análisis *post hoc* exploratorio de subgrupos del estudio TRANSFORMS, se presentaron resultados para la población con EMRRSRE, sin tratamiento previo, participante del estudio (n=57). Para este subgrupo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de recaída anualizada entre los grupos fingolimod 0.5 mg e interferón beta-1a. El análisis *post hoc* no reportó resultados sobre discapacidad ni sobre seguridad para la población con EMRRSRE.

De esta forma, si bien el estudio TRANSFORMS presenta como resultados una menor tasa de recaída anualizada en el grupo de fingolimod 0.5 mg para población con EMRR, para la población específica de interés (EMRRSRE) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis *post hoc* del estudio. Además, se

encontraron resultados inconsistentes en cuanto a los puntajes de discapacidad para la población general (EMRR). Si bien se observó una mejora en el puntaje de la escala MSFC esta no se reflejó en los resultados con la EDSS. No obstante, a pesar de existir diferencias estadísticamente significativas con la escala MSFC, en el estudio no se estableció una mínima diferencia clínicamente relevante, lo que limita su interpretación. Adicionalmente, se observó una mayor tasa de eventos adversos serios y discontinuación debido a eventos adversos serios en el grupo de fingolimod, lo que indica que existe una mayor probabilidad de presentar eventos adversos que comprometan la vida de los pacientes en este grupo respecto a la terapia con interferón.

El hecho de no encontrarse diferencias en la tasa de recaída anualizada entre fingolimod 0.5 mg e interferón beta-1a en la población de interés se corresponde con los señalado por las ETS de SMC y AWMSG que, basados en un análisis *post hoc* del estudio TRANSFORMS, encuentran que no existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída y perfil de seguridad de fingolimod comparadas con las de interferón beta-1a en pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo. Sin embargo, ambas agencias de ETS finalizan recomendando fingolimod bajo la condición de que se cumpla con el acuerdo con relación al costo del medicamento establecido con la compañía farmacéutica que produce fingolimod para mejorar el acceso a la medicación. No obstante, en un sistema de salud público y de recursos limitados como el de EsSalud, requerimos de evidencia que sustente un beneficio clínico con una tecnología propuesta en comparación con las tecnologías actualmente disponibles en el peticitorio farmacológico institucional. En ese sentido, los resultados del estudio TRANSFORMS, único ECA que evalúa el uso de fingolimod en comparación con un interferón, no brindan evidencia sólida del beneficio de fingolimod en la población de interés (pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo).

En consecuencia, dada la incertidumbre sobre el beneficio adicional que aporta fingolimod 0.5 mg en comparación con interferón beta 1-b para la población con EMRRSRE, más aún, tendría un peor perfil de seguridad por eventos adversos serios, y dado que las GPC recomiendan al interferón como tratamiento para los pacientes con EMRR, el IETSI no encuentra argumentos técnicos para aprobar el uso de fingolimod en esta población de interés (pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida, sin tratamiento previo).

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de fingolimod, en comparación con interferón beta-1b, en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida, sin tratamiento previo.
- Las GPC de AAN yECTRIMS/EAN no brindan recomendaciones específicas para la terapia de pacientes con EMRRSRE, siendo que ambos documentos señalan a interferón beta-1b y fingolimod como terapias modificadoras de la enfermedad útiles en pacientes con EMRR (es decir para una población más grande que la de interés). Ambas GPC utilizaron al estudio TRANSFORMS como evidencia.
- Sobre las ETS de SMC y AWMSG, ambas agencias recomiendan el empleo de fingolimod para pacientes con EMRRSRE. Las agencias reportan que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recaída anual ni un mejor perfil de seguridad, en cuanto a eventos adversos serios, del fingolimod comparados con los de interferón beta-1a para pacientes con EMRRSRE, con base en un análisis *post hoc* de tres ECAs. FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS. No obstante, la aprobación de uso de fingolimod dada por ambas agencias se condicionó a que los pacientes tengan acceso a un esquema de medicamentos que hagan costo efectivo su empleo. Este escenario no sería compatible con el sistema sanitario de EsSalud, por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.
- El estudio TRANSFORMS representa la mejor evidencia actualmente disponible para responder a la pregunta PICO establecida en el dictamen. Este es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de fingolimod con la del interferón beta-1a. El estudio TRANSFORMS se incluyó como evidencia indirecta dado que el ensayo no fue desarrollado para evaluar la tecnología en la población de la pregunta PICO planteada para esta evaluación (EMRRSRE) sino en una población más grande (EMRR). Adicionalmente, si bien el estudio no emplea el comparador de interés (interferón beta-1b), algunos reportes encuentran que las tecnologías interferón beta-1a e interferón beta-1b serían comparables en su eficacia y seguridad en pacientes con EMRR, por lo que los resultados obtenidos en TRANSFORMS pueden tener utilidad para fines del presente dictamen. Por otro lado, cabe señalar que un análisis *post hoc* del estudio incluyó resultados para pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo.

- Si bien el estudio TRANSFORMS presentó como resultados una menor tasa de recaída anualizada en el grupo de fingolimod 0.5 mg para población con EMRR, para la población específica de interés (EMRRSRE) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis *post hoc* del estudio.
- Además, en el estudio TRANSFORMS se encontraron resultados inconsistentes en cuanto a los puntajes de discapacidad. Si bien se observó una mejora en el puntaje de la escala MSFC esta no se reflejó en los resultados con la EDSS. No obstante, a pesar de existir diferencias estadísticamente significativas con la escala MSFC, en el estudio no se estableció una mínima diferencia clínicamente relevante, lo que limita su interpretación. Adicionalmente, se observó una mayor tasa de eventos adversos serios y discontinuación debido a eventos adversos serios en el grupo de fingolimod, lo que indica que existe una mayor probabilidad de presentar eventos que comprometan la vida de los pacientes en este grupo respecto a los pacientes en terapia con interferón. El estudio no reportó resultados sobre calidad de vida.
- Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran el corto seguimiento del estudio (12 meses), lo que genera incertidumbre sobre los resultados para la tasa de recaídas anualizada, y el no establecer puntos de corte para establecer la mínima diferencia clínicamente relevante para las escalas de discapacidad.
- De este modo, con la evidencia disponible, no es posible determinar el balance riesgo beneficio del empleo de fingolimod en comparación con interferón beta 1-b en la población de interés (pacientes con EMRRSRE sin tratamiento previo), más aún, fingolimod tendría un peor perfil de seguridad por eventos adversos serios en comparación con interferón. Cabe señalar que para la población general de pacientes con EMRR, las GPC recomiendan el uso de interferón beta-1a e interferón beta-1b, productos farmacéuticos actualmente disponibles en la institución.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de fingolimod en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, de evolución rápida.

VII. RECOMENDACIONES

Utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y recomendadas por las GPC internacionales para la población con EMRR (interferón beta-1b, interferón beta 1-a).

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (2016). "Fingolimod (Gilenya®) 0.5 mg hard capsules." 2019, from <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=2479>.

Alonso, A. and M. A. Hernan (2008). "Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review." *Neurology* 71(2): 129-135.

American Academy of Neurology (2018). "Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology." 2019, from <https://n.neurology.org/content/90/17/777>.

Bosma, L. V., et al. (2010). "Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components?" *Mult Scler* 16(7): 862-867.

Brahic, M. (2010). "Multiple sclerosis and viruses." *Ann Neurol* 68(1): 6-8.

Brochet, B., et al. (2008). "Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study." *Mult Scler* 14(9): 1242-1249.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2013). "Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." from https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf.

ClinicalTrials (2017). "Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00340834." from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00340834>.

Cohen, J. A., et al. (2010). "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine* 362(5): 402-415.

Cohen, J. A., et al. (2010). "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 362(5): 402-415.

Cohen, J. A., et al. (2013). "Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS." *Journal of neurology* 260(8): 2023-2032.

Cohen, J. A., et al. (2016). "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* 87(5): 468-475.

Compston, A. and A. Coles (2008). "Multiple sclerosis." *Lancet* 372(9648): 1502-1517.

Cusick, M. F., et al. (2013). "Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses." *Curr Opin Rheumatol* 25(4): 496-501.

DIGEMID (2019). "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." 2019, from <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe>.

DIGEMID (2019). "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." 2019, from <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dwyer, M. G., et al. (2017). "Neurological software tool for reliable atrophy measurement (NeuroSTREAM) of the lateral ventricles on clinical-quality T2-FLAIR MRI scans in multiple sclerosis." *NeuroImage: Clinical* 15: 769-779.

EMA (2019). "ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO." from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_es.pdf.

Etemadifar, M., et al. (2006). "Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis." *Acta Neurol Scand* 113(5): 283-287.

European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology (2018). "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis." 2019, from https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/CME_article_February_2018.pdf.

European Medicines Agency (2012). "Guideline of clinical investigation of medical products for the treatment of Multiple Sclerosis." from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133438.pdf.

FDA (2018). "GILENYA (fingolimod)." 2019, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022527s027lbl.pdf.

Fernández, Ó. (2017). "Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS?" *Multiple sclerosis and related disorders* 17: 75-83.

Fox, R. J., et al. (2007). "Optimal reference population for the multiple sclerosis functional composite." *Mult Scler* 13(7): 909-914.

Francis, D. A., et al. (1991). "An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis." *Arch Neurol* 48(3): 299-301.

Freedman, M. S., et al. (2013). "Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations." *Can J Neurol Sci* 40(3): 307-323.

Frohman, E. M., et al. (2003). "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 61(5): 602-611.

Frohman, E. M., et al. (2006). "Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis." *N Engl J Med* 354(9): 942-955.

Hadjigeorgiou, G. M., et al. (2013). "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* 38(6): 433-439.

Harrison, D. M. (2014). "In the clinic. Multiple sclerosis." *Ann Intern Med* 160(7): ITC4-2-ITC4-18; quiz ITC14-16.

Haute Autorité de santé (2011). "GILENYA 0.5 mg." from https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/gilenya_ct_10252.pdf.

Hoogervorst, E. L., et al. (2004). "The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite." *Mult Scler* 10(1): 55-60.

Huisman, E., et al. (2017). "Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis." *BMJ open* 7(3): e013430.

Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (2019). "[A18-87] Fingolimod (multiple sclerosis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V ". from <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-87-fingolimod-multiple-sclerosis-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.11273.html#documents>.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (2017). "Criterios de inicio y suspensión del tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente remitente ". from http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/948210/ets-225-pami-criterios-de-inicio-suspension-tto-emrr_-pami-v2mr_YPAfuvt.pdf.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (2013). "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." from [http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Esclerosis%20múltiple%20\(interferones,%20acetato%20de%20glatiramer,%20natalizumab%20y%20fingolimod\).pdf](http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Esclerosis%20múltiple%20(interferones,%20acetato%20de%20glatiramer,%20natalizumab%20y%20fingolimod).pdf).

Instituto Nacional de Salud (2018). "Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente." from <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/970072/ets-016-2018-fingolimod.pdf>.

Inusah, S., et al. (2010). "Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis." *Multiple sclerosis journal* 16(12): 1414-1421.

Kalkers, N. F., et al. (2001). "Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker." *Neurology* 56(2): 215-219.

Kalkers, N. F., et al. (2000). "MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata." *Neurology* 54(6): 1233-1239.

Khatri, B., et al. (2011). "Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study." *The Lancet Neurology* 10(6): 520-529.

Kuo, C. F., et al. (2015). "Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families." *JAMA Intern Med* 175(9): 1518-1526.

La Mantia, L., et al. (2016). "Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).

Lublin, F. (2005). "Multiple sclerosis trial designs for the 21 st century: Building on recent lessons." *Journal of neurology* 252(5): v46-v53.

Miller, D. M., et al. (2000). "Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life." *Arch Neurol* 57(9): 1319-1324.

Miller, D. M., et al. (2000). "Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life." *Arch Neurol* 57(9): 1319-1324.

Ministério da Saúde (2014). "Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla." from http://conitec.gov.br/images/Incorporados/FingolimodeEM_FINAL.pdf.

Ministerio de Salud (2014). "Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad del fingolimod para esclerosis múltiple." from http://plataformagets.sis.gob.pe/bitstream/SIS/334/1/5_IERSE-SIS%2001-2014%20Fingolimod%20Esclerosis%20multiple.pdf.

Montalban, X., et al. (2018). "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis." *Mult Scler* 24(2): 96-120.

Munger, K. L., et al. (2009). "Body size and risk of MS in two cohorts of US women." *Neurology* 73(19): 1543-1550.

National Institute for Health and Care Excellence (2012). "Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis." from http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/14491/2222732_109700.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence (2012). "Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis." 2018, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82600491525829>.

National Institute for Health and Care Excellence (2014). "Multiple sclerosis in adults: management." 2019, from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-35109816059077>.

Norwegian Institute of Public Health (2016). "Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment." from

https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/rapport_2016_ms-legemidlerv5.pdf.

Noseworthy, J. H., et al. (1990). "Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group." *Neurology* 40(6): 971-975.

Polman, C. H., et al. (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." *Ann Neurol* 69(2): 292-302.

Rae-Grant, A., et al. (2018). "Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 90(17): 777-788.

Riise, T., et al. (2003). "Smoking is a risk factor for multiple sclerosis." *Neurology* 61(8): 1122-1124.

Roach, E. S. (2004). "Is multiple sclerosis an autoimmune disorder?" *Arch Neurol* 61(10): 1615-1616.

Scalfari, A., et al. (2013). "Mortality in patients with multiple sclerosis." *Neurology* 81(2): 184-192.

Scolding, N., et al. (2015). "Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis." *Practical neurology* 15(4): 273-279.

Scottish Medicines Consortium (2012). "fingolimod 0.5mg hard capsules (Gilenya®)". from https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1733/fingolimod_gilenya_resubmission_final_august_2012_amended_300812.pdf.

Scottish Medicines Consortium (2014). "Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®)". 2019, from https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1734/fingolimod_gilenya_final_august_2014_amended_030914_for_website.pdf.

Scottish Medicines Consortium (2015). "fingolimod 0.5mg hard capsules (Gilenya®)". from https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1732/fingolimod__gilenya__final_march_2015__amended_070415_for_website.pdf.

Song, H., et al. (2018). "Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease." *Jama* 319(23): 2388-2400.

Staples, J., et al. (2010). "Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis." *Bmj* 340: c1640.

Thompson, A. J., et al. (2018). "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria." *The Lancet Neurology* 17(2): 162-173.

Thygesen, P. (1965). "[Evaluation of drug treatment of disseminated sclerosis]." *Ugeskr Laeger* 127(45): 1448-1450.

Tremlett, H., et al. (2009). "Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time." *Neurology* 73(20): 1616-1623.

Vidal-Jordana, A., et al. (2016). "Brain Volume Loss During the First Year of Interferon-Beta Treatment in Multiple Sclerosis: Baseline Inflammation and Regional Brain Volume Dynamics." *J Neuroimaging* 26(5): 532-538.

Vidal-Jordana, A., et al. (2013). "Early brain pseudoatrophy while on natalizumab therapy is due to white matter volume changes." *Mult Scler* 19(9): 1175-1181.

Wattjes, M. P., et al. (2015). "Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients." *Nat Rev Neurol* 11(10): 597-606.

Waubant, E., et al. (2013). "Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis." *Mult Scler* 19(7): 891-895.

Weiner, H. L. (2004). "Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease." *Arch Neurol* 61(10): 1613-1615.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Estrategias de búsqueda

Tabla N° 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de marzo del 2019		
Estrategia	#1	"Multiple Sclerosis"[MeSH] OR "Multiple Sclerosis"[tiab] OR "Disseminated Sclerosis"[tiab] OR "MS"[tiab]	343964
	#2	"Fingolimod Hydrochloride" [MeSH] OR "Fingolimod Hydrochloride"[tiab] OR "2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride"[tiab] OR "FTY-720"[tiab] OR "YTY 720"[tiab] OR "FTY720"[tiab] OR "Gilenya"[tiab] OR "Gilenia"[tiab]	2429
	#3	((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR "Randomized Controlled Trial"[pt] OR Random*[ti] OR "Controlled Trial*[tiab] OR "Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])))	1201312
	#4	#1 AND #2 AND #3	97

Tabla N° 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de marzo del 2019		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	122
	#2	"Multiple Sclerosis" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS"	34934
	#3	#1 AND #2	72

Tabla N° 3. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/)		Resultado
Estrategia	#1	(tw:(“Fingolimod Hydrochloride” OR “FTY-720” OR “YTY 720” OR “FTY720” OR “Gilenya” OR “Gilenia”))	15