



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.° 007-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FINGOLIMOD EN PACIENTES
ADULTOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE
CON FALLA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN BETA**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Febrero, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fingolimod en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente con falla al tratamiento con interferón beta. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú, 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAN	American Academy of Neurology
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
EM	Esclerosis múltiple
EMRR	Esclerosis múltiple recurrente-remitente
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
ICER	Coste efectividad-incremental, por sus siglas en inglés
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAS	Programa de acceso al paciente
QALY	Año de vida ajustado por calidad, por sus siglas en inglés
RM	Resonancia magnética
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FINGOLIMOD	11
III. METODOLOGÍA.....	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV. RESULTADOS	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
II. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	23
III. ENSAYO CLÍNICO	29
V. DISCUSIÓN.....	34
VI. CONCLUSIONES.....	38
VII. RECOMENDACIONES.....	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
IX. ANEXO.....	46
ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	46
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	48

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La esclerosis múltiple (EM) 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. La esperanza de vida de los pacientes con EM es de 7 a 14 años menos que la población general. Más de la mitad de las muertes de pacientes con EM están directamente relacionadas a complicaciones de la enfermedad.
- Fingolimod, producto farmacéutico de administración oral, es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato, que, al ser metabolizado, da lugar al metabolito activo fingolimod fosfato. El metabolito activo actúa como antagonista funcional del receptor S1P, bloqueando 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 reduciría la infiltración de células linfocíticas patógenas al sistema nervioso central; disminuyendo así la inflamación y lesión del tejido nervioso. A pesar que en EsSalud se dispone de interferón beta-1b para el tratamiento de la EM recurrente-remitente (EMRR) y de interferón beta-1a para pacientes con EMRR que presentan eventos adversos al tratamiento previo con interferón beta-1b, existen pacientes que no logran un control adecuado de la enfermedad con la terapia basada en interferón beta. Por ello, existe el interés de brindar una terapia que disminuya la tasa de recaída anualizada por la EMRR y mejore además la calidad de vida. Así, especialistas de EsSalud consideran que el uso de fingolimod beneficiaría a los pacientes con EMRR y falla al tratamiento con interferón beta.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad de fingolimod en pacientes adultos con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta.
- En la búsqueda de la evidencia hasta julio de 2020, no se identificaron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de fingolimod en pacientes con EMRR y falla al tratamiento con interferón beta. Sin embargo, se identificaron los siguientes cinco documentos: dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la American Academy of Neurology (AAN) y la de la European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN); dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y Scottish Medicines Consortium (SMC); y un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) denominado FREEDOMS. Este ECA fue incluido como evidencia indirecta, dado que fue diseñado para evaluar el uso de fingolimod para una población más amplia (pacientes con EMRR no tratados o previamente tratados con interferón

- beta u otra terapia modificadora de la enfermedad), y no específicamente para evaluar el uso de fingolimod en pacientes con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta.
- La GPC de la AAN recomienda evaluar el cambio de una terapia modificadora de la enfermedad a otra, en personas con EM que han estado usando una terapia modificadora de la enfermedad el tiempo suficiente para que el tratamiento tenga pleno efecto y con adherencia a la terapia, cuando experimentan 1 o más recaídas, 2 o más lesiones inequívocamente detectadas por resonancia magnética (RM), o aumento de la discapacidad en el examen clínico, durante un período de 1 año de usar una terapia modificadora de la enfermedad. La GPC deECTRIMS/EAN señala que para pacientes con EMRR tratados con interferón y evidencia de actividad temprana de la enfermedad, indicar un medicamento eficaz, incluyendo como alternativa a fingolimod. Ninguna de estas GPC brinda recomendaciones de forma específica sobre el empleo de fingolimod en pacientes con falla al tratamiento con interferón beta. Como parte de la evidencia evaluada por estas GPC, se señala al ECA FREEDOMS; el cual fue incluido en el cuerpo de evidencia del presente dictamen como evidencia indirecta.
 - Sobre las ETS incluidas, NICE y SMC recomiendan el uso de fingolimod para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR altamente activa, solo si los pacientes tienen una tasa de recaída sin cambios o aumentada o recaídas graves en curso, en comparación con el año anterior, a pesar del tratamiento con interferón beta. Ambas agencias reportan que fingolimod, comparado con placebo o interferón beta, muestra beneficio en la reducción de las tasas de recaída anualizada, con un perfil de seguridad adecuado. Dado el alto costo de fingolimod, ambas agencias señalan la necesidad de que los pacientes formen parte del programa de acceso a medicamentos (denominado PAS), reduciendo el costo de esta tecnología para aumentar su costo-efectividad. Como parte de la evidencia evaluada por estas ETS, se incluye al ECA FREEDOMS, incluido en el cuerpo de evidencia del presente dictamen.
 - El estudio FREEDOMS es un ECA de fase 3, doble ciego y controlado por placebo. En el ECA, participaron 1272 pacientes con EMRR no tratados o previamente tratados con interferón beta u otra terapia modificadora de la enfermedad. Estos pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) a recibir fingolimod 0.5 mg, fingolimod 1.25 mg o placebo, una vez al día, por 24 meses. El desenlace primario del estudio FREEDOMS fue la tasa de recaída anualizada (definida como el número de recaídas confirmadas por año) entre los grupos de tratamiento. El presente dictamen incluyó los resultados del análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS, en el cual se definieron subgrupos por factores demográficos, historial de tratamiento, características basales de la enfermedad, o actividad de

la enfermedad en pacientes sin tratamiento previo y previamente pacientes tratados. Para fines del dictamen, se presentan los resultados de los grupos A (pacientes que recibieron interferón beta durante el año anterior al estudio pero que tuvieron tantas o más recaídas en el año inmediatamente anterior al estudio que en los 2 años anteriores al estudio) y C (pacientes que recibieron interferón beta durante el año anterior al estudio y tuvieron al menos una recaída en el año anterior + al menos una lesión T1 potenciadora de gadolinio o nueve lesiones T2 al inicio) dado que estos grupos incluyen pacientes de los que se conoce el antecedente de uso de interferón beta.

- Como resultados del análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS, para los pacientes del grupo A (fingolimod: n= 57; placebo: n = 52) y del grupo C (fingolimod: n = 60; placebo: n = 54), se encontró reducción significativa en la tasa de recaída anualizada en los participantes que recibieron fingolimod, comparado a los que recibieron placebo, con riesgo relativo ajustado de 0.29 (IC 95 %: 0.16-0.52) y de 0.38 (IC 95 %: 0.21–0.68), respectivamente. Respecto a la progresión de la discapacidad, no se encontró diferencia en la progresión de la discapacidad entre los participantes que recibieron fingolimod, comparado a los que recibieron placebo, en los pacientes del grupo A (HR = 0.64; IC 95 %: 0.27-1.51) y del grupo C (HR = 0.68; IC 95 %: 0.29–1.10). No se presentaron resultados de seguridad para la subpoblación de pacientes previamente tratados con interferón beta.
- Entre las principales limitaciones del ECA FREEDOMS, se debe precisar que este estudio fue diseñado para una población más amplia (pacientes con EMRR con o sin tratamiento previo, que podía incluir o no el uso de interferón beta) que la población de interés del presente dictamen (pacientes con EMRR y falla al tratamiento con interferón beta); por lo tanto, los resultados reportados en el ECA FREEDOMS son considerados como evidencia indirecta para el objetivo del presente dictamen. La tasa de recaída anualizada como desenlace de eficacia presenta limitaciones debido a la subjetividad de su medición, con la posibilidad de introducción de sesgos por parte del evaluador o el paciente. En consecuencia, sería recomendable que la eficacia de fingolimod sea evaluada en conjunto con otros desenlaces de eficacia. A pesar de ello, no se muestran resultados específicos para pruebas de discapacidad como EDSS o MSFC; lo cual limita el estudio de la eficacia de fingolimod en la población de interés del presente dictamen. En cuanto a la seguridad, la ausencia de esta información limita la posibilidad de establecer conclusiones sobre el balance riesgo-beneficio de esta tecnología en la población de interés del presente dictamen.
- De este modo, en el presente dictamen se consideraron los siguientes aspectos:
 - i) hasta la fecha no se cuenta con evidencia directa que evalúe la eficacia y seguridad comparativa entre fingolimod y la mejor terapia de soporte en pacientes con EMRR y falla al tratamiento con interferón beta, ii) la ausencia de

otras alternativas terapéuticas dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes con EMRR (vacío terapéutico), iii) los resultados del análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS (evidencia indirecta) describen disminución de la tasa de recaída anualizada en los pacientes que reciben fingolimod, comparado con recibir placebo (a pesar de tener similares tasas de progresión de la discapacidad) y iv) las recomendaciones de las GPC que incluyen a fingolimod como una alternativa recomendada para el tratamiento de pacientes con EMRR que no presentan respuesta favorable al tratamiento con una terapia modificadora de la enfermedad (como el interferón beta).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e investigación – IETSI aprueba el uso de fingolimod en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente con falla al tratamiento con interferón b. La vigencia del presente dictamen es de 1 año, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fingolimod en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente con falla al tratamiento con interferón beta. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por el Dr. Luis Chirinos Málaga, médico especialista en neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico fingolimod para ser evaluada, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati.

P	Esclerosis múltiple recurrente remitente
I	Fingolimod
C	Interferón Beta
O	Reducir tasa de ataques o crisis desmielinizantes anuales

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la participación del médico neurólogo, Dr. Luis Chirinos Málaga, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud, vía teleconferencia. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación es la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente con falla* al tratamiento con interferón b.
I	Fingolimod 0.5 mg

C	Mejor terapia de soporte
O	Recurrencia de episodios (tasa de recaídas) Carga lesional en RMN en T2 Discapacidad (EDSS) Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso, caracterizada por episodios de disfunción neurológica que usualmente presentan recuperación, o que puede presentar un curso progresivo gradual (Compston and Coles 2008, Frohman et al. 2003). Las lesiones producidas por la EM se diseminan en el tiempo y el espacio, afectando sitios separados en el sistema central en diferentes momentos (Compston and Coles 2008, Frohman et al. 2003). En cuanto a las formas de presentación, la esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) es la más frecuente de todos los tipos. Aproximadamente, el 85 % de pacientes con EM debutan con EMRR.

La EM es más frecuente en adultos jóvenes y en las mujeres (Harrison 2014, Compston and Coles 2008). La incidencia mundial de EM es de 3.6 por 100 000 personas-año en mujeres y 2 por 100 000 personas-año en hombres (Alonso and Hernan 2008). Se describe que 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). Los familiares de primer grado de personas con EM tendrían un riesgo incrementado para el desarrollo de EM (Kuo et al. 2015). La esperanza de vida de los pacientes con EM es entre 7 a 14 años menos que en la población general. Más de la mitad de las muertes en pacientes con EM están directamente relacionadas a complicaciones de la enfermedad (Scalfari et al. 2013).

No se conoce la causa de la EM. Se señala que una combinación de predisposición genética e influencia ambiental condicionaría el desarrollo de un trastorno inflamatorio mediado por el sistema inmunitario caracterizado por linfocitos autorreactivos. (Frohman, Racke, and Raine 2006, Compston and Coles 2008, Roach 2004, Weiner 2004). Entre los posibles factores de riesgo para el desarrollo de EM se describen: el fumar, la obesidad, la exposición reducida a luz ultra violeta (deficiencia de vitamina D) y el trastorno relacionado con el estrés (Riise, Nortvedt, and Ascherio 2003, Song et al. 2018, Munger, Chitnis, and Ascherio 2009, Staples, Ponsonby, and Lim 2010). También se señalan a las infecciones virales, incluyendo a los Virus Epstein-Barr y a los

Citomegalovirus, aunque se requieren más estudios para determinar causalidad (Brahic 2010, Cusick, Libbey, and Fujinami 2013, Waubant et al. 2013).

Referente 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 la resonancia magnética (RM) (Rae-Grant et al. 2018, Montalban, Gold, Thompson, Otero-Romero, Amato, Chandraratna, et al. 2018). Se debe precisar que ninguna de estas terapias es curativa; su efecto sobre la reducción de las tasas de recaída y la progresión de la discapacidad generalmente es parcial (Rae-Grant et al. 2018, Montalban, Gold, Thompson, Otero-Romero, Amato, Chandraratna et al. 2018). Entre estas terapias para el paciente con EM se tienen como terapia de infusión a natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab; como terapia vía inyección a los interferones o al glatiramer; y como alternativas por vía oral a dimetilfumarato, teriflunomida, fingolimod, siponimod o cladribine.

A nivel institucional (EsSalud), se dispone de interferón beta-1b para el tratamiento de pacientes con EMRR. Adicionalmente, se dispone de interferón beta-1a para pacientes con EMRR que presentan eventos adversos al tratamiento previo con interferón beta-1b. Sin embargo, los expertos clínicos señalan que, ante el fallo al tratamiento en la terapia con interferón beta-1b en un paciente con EMRR, situación que, de igual forma, hace no útil el empleo de interferón beta-1a, no existen alternativas en el peticitorio institucional para este grupo de pacientes. Por ello, los médicos solicitan la aprobación de uso de fingolimod, producto farmacológico no incluido en el Peticitorio Farmacológico de EsSalud, con el fin de lograr un mayor beneficio en los pacientes con EMRR que presentan fallo al tratamiento con interferón beta, en cuanto a las recaídas y retraso en la progresión de la discapacidad, en comparación con la mejor terapia de soporte, que es el tratamiento que se indicaría a los pacientes de EsSalud con fallo a la terapia con interferón beta.

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 EMRR con falla al tratamiento con interferón beta.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FINGOLIMOD

Las características de la tecnología fingolimod han sido descritas en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. En líneas generales, fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato, que, al ser metabolizado, da lugar al metabolito activo fingolimod fosfato que actúa como antagonista funcional del receptor S1P, bloqueando la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, lo que produce redistribución de los linfocitos

sin disminución en su número. Este efecto reduciría la infiltración de células linfocíticas patógenas (incluyendo células proinflamatorias Th17) al SNC; reduciendo a su vez, la inflamación y lesión del tejido nervioso (IETSI 2019).

Fingolimod fue aprobado en 2010 por la *Food & Drug Administration* (FDA). En la última versión del etiquetado (26 de diciembre de 2019), la FDA señala que fingolimod está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de EM, incluyendo la EMRR, en pacientes de 10 a más años de edad (FDA 2019). La *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el uso fingolimod en 2011. En la versión más actual de la etiqueta del producto (20 de diciembre de 2019), la EMA señala que fingolimod está indicado en monoterapia para pacientes adultos o pediátricos desde los 10 años en adelante como tratamiento modificador del curso de la enfermedad de EMRR 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 EMRR 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).

Respecto a la indicación de fingolimod, este se administra por vía oral, a dosis de una cápsula de 0.5 mg una vez al día en población adulta, pudiendo indicarse el producto con o sin alimentos. Se señala que 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).

De acuerdo con la información de etiqueta aprobada por la FDA, las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia (incidencia ≥ 10 % y mayor que en pacientes que recibieron placebo) incluyen: dolor de cabeza, elevación de las transaminasas hepáticas, diarrea, tos, gripe, sinusitis, dolor de espalda, dolor abdominal y dolor en las extremidades. Asimismo, la FDA señala que los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento y ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes que recibieron fingolimod, incluyeron a las elevaciones de la transaminasa sérica (4.7 % comparado con 1 % con placebo) y el carcinoma basocelular (1 % comparado con 0.5 % con placebo) (FDA 2019).

El principio activo fingolimod no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME). Asimismo, fingolimod no está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Para el 10 de junio de 2020, en el portal web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID), sección "Registro Sanitario", figura como vigente los siguientes registros sanitarios del compuesto activo fingolimod (DIGEMID 2020):

Tabla 3. Registros sanitarios de fingolimod (DIGEMID – Ministerio de Salud 2020).

Registro Sanitario	Nombre	Titular	Fecha de Vencimiento
E22599	GILENYA 0.5 mg	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	7/12/2021
EE03959	GILENYA 0.5 mg	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	7/12/2021
EE04814	LEBRINA 0.5 mg	TECNOFARMA S.A.	27/3/2022
EE06188	FIGOMS 0.5 mg	MSN LABS PERU S.A.C.	20/7/2023
EE06580	GLADIERE® 0.5 mg	PHARMA ROY S.A.C.	21/11/2023
EE07004	LEBRINA 0,5 mg	TECNOFARMA S.A.	27/3/2022

Respecto al costo de la tecnología, según el Sistema SAP de EsSalud, el costo unitario de adquisición de fingolimod 0.5 mg fue de S/ 155.00 soles para junio de 2020. Considerando que la dosis es de una tableta diaria, al precio de adquisición descrito, el costo anual para el tratamiento de un paciente sería de S/ 56,613.75.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura científica con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de fingolimod, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta.

Para identificar los documentos de interés para la presente evaluación, 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), Haute Autorité de Santé (HAS), el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en neurología.

Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health e International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) para la identificación de estudios que emplearan la tecnología de interés. Finalmente, se revisaron protocolos para revisiones sistemáticas (RS) que pudieran contemplar el uso de la tecnología de interés en el portal PROSPERO del *Centre for Reviews and Dissemination* de la *University of York* (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) y en el *Systematic Review Register* del *Joanna Briggs Institute* *Centre* (https://joannabriggs.org/resources/systematic_review_register).

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. Por ello, se emplearon 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 utilizadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo electrónico en el portal PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados posterior al 01 de junio de 2020 (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 1, 2 y 3 de la sección Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

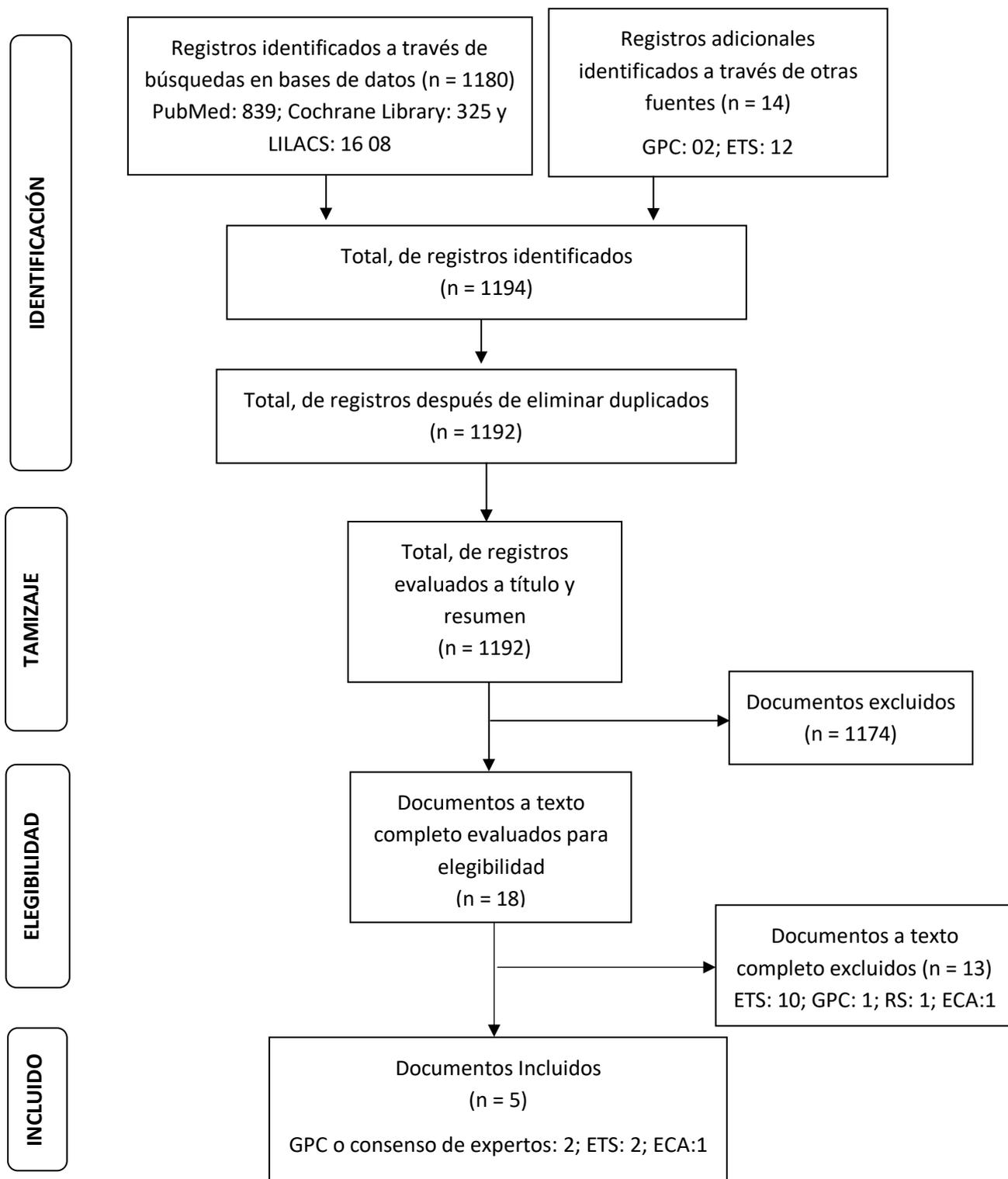
Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Los documentos incluidos debían responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés propuesta en el 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. Este proceso se realizó en la aplicación web *rayyan* (<https://rayyan.qcri.org/welcome>). Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían de mayor información para decidir su inclusión. En la segunda fase, los documentos seleccionados en la primera fase fueron revisados a texto completo. Adicionalmente, se revisó de forma manual el listado de referencias bibliográficas de los documentos revisados a texto completo, con la finalidad de identificar documentos de utilidad para la presente evaluación. De encontrarse un título en el listado de referencias de posible relevancia para el estudio, se procedió a buscar de forma manual este documento y a su lectura a texto completo. De esta manera, se seleccionarían GPC, ETS, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO.

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la graduación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que basaron sus recomendaciones. En cuanto a las ETS, se seleccionaron las que terminaran en recomendaciones sobre la tecnología evaluada para la población de interés del presente dictamen.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma 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. 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 et al. 2018).
- 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 (Montalban, Gold, Thompson, Otero-Romero, Amato, Chandraratna, Clanet, Comi, Derfuss, and Fazekas 2018).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El documento de NICE, fue excluido debido a que en este documento no se describen las terapias modificadoras de la enfermedad (como fingolimod). Esta institución señala que la evaluación sobre estas terapias figura en sus ETS (la ETS de NICE sobre fingolimod está incluida como parte del cuerpo de evidencias de este dictamen).

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

Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (National Institute for Health and Care Excellence 2012).
- Scottish Medicines Consortium. Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®) (Scottish Medicines Consortium 2015).

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 EMRR con falla al tratamiento con interferón beta).

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013).
- Scottish Medicines Consortium. Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®) (Scottish Medicines Consortium 2012).
- Norwegian Institute of Public Health. Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment (Norwegian Institute of Public Health 2016).
- Instituto Nacional de Salud. Fingolimod para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente (Instituto Nacional de Salud 2018).
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. 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. 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. Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad del fingolimod para esclerosis multiple (Ministerio de Salud 2014).
- Ministério da Saúde. Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla (Ministério da Saúde 2014).
- Haute Autorité de santé. GILENYA 0.5 mg (Haute Autorité de santé 2011).
- Institute for Quality and Efficiency in Healthcare. [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)

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO de interés. La RS de La Mantia et al., sobre fingolimod para EMRR, incluyó dentro de los documentos incluidos en su revisión al estudio FREEDOMS II, documento descrito en el presente dictamen.

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

- La Mantia et al., 2016. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (La Mantia et al. 2016).

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Devonshire et al., 2012. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study (Devonshire et al. 2012).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente documento no fue incluido en el cuerpo de evidencias del presente dictamen debido a que es un poster científico, no estando disponible el documento a texto completo para su análisis.

- Goodin et al., 2013. Fingolimod reduces annualized relapse rate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: freedoms II study subgroup analysis (Goodin et al. 2013).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontró algún ensayo clínico en curso o no publicado relacionado con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. GUÍAS 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 recomendaciones.

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, revisiones sistemáticas y resúmenes; realizando búsquedas bibliográficas en MEDLINE, PubMed Central y EMBASE publicados hasta noviembre de 2016. La GPC señala que los estudios se clasificaron en clases (Clase I a 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. Asimismo, AAN señala que 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 graduación de la evidencia se realizó por dos panelistas sin conflictos de interés siguiendo el esquema de clasificación de artículos terapéuticos de la AAN.

El panel que participó en el desarrollo de la guía estableció preguntas clínicas, siendo estas divulgadas públicamente antes de la revisión sistemática inicial. Posteriormente, se establecieron las preguntas que guiarían el desarrollo de la GPC. Estas preguntas estuvieron orientadas a determinar si, en pacientes con EMRR, las terapias modificadoras de la enfermedad eran mejores que placebo, en relación a: 1) las tasas de recaída anualizadas, 2) reducción de la actividad del EMRR detectado por resonancia magnética (medido por la nueva carga de lesión o medidas de atrofia en T2) y prevención de la progresión de la enfermedad, y 3) si era mejor cambiar la terapia modificadora de la enfermedad en caso se evidenciara actividad de la enfermedad. De este modo, se debe señalar que la GPC no estableció una pregunta que evaluara el empleo de fingolimod, específicamente en pacientes con EMRR y falla al tratamiento con interferón beta (población de interés del presente dictamen).

Recomendaciones

En cuanto a las recomendaciones de la guía, AAN señala que los médicos deben analizar el cambio de una terapia modificadora de la enfermedad a otra en personas con EM que cumplen los 2 siguientes criterios: 1) Han estado usando una terapia modificadora de la enfermedad el tiempo suficiente para que el tratamiento tenga pleno efecto y con adherencia a la terapia, y 2) Experimentan 1 o más recaídas, 2 o más lesiones inequívocamente detectados por RM, o aumento de la discapacidad en el examen clínico, durante un período de 1 año de usar una terapia modificadora de la enfermedad (nivel B). Asimismo, señala que los médicos deben evaluar el grado de actividad de la enfermedad, la adherencia, los perfiles de eventos adversos y el mecanismo de acción de las terapias modificadoras de la enfermedad cuando se cambia a otra terapia modificadora en personas con EM con actividad de la enfermedad durante el uso de una terapia modificadora de la enfermedad (nivel B). Si bien fingolimod es una de las terapias modificadoras de la enfermedad descritas en la GPC, no se establece una recomendación específica para su uso ante el fallo a la terapia con interferón beta ni se hace mención específica a interferón para la terapia de pacientes con fallo a alguna terapia modificadora de efecto. En el análisis de la utilidad de fingolimod, la GPC hace mención a los ECA TRANSFORMS y FREEDOMS.

Análisis crítico

Sobre la calidad de la GPC, esta fue evaluada utilizando el dominio 3 del instrumento AGREE II. 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. Se describe de forma específica la declaración de conflicto de intereses por parte de los autores del documento. Asimismo, 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.

En conclusión, AAN recomienda el emplear alguna terapia modificadora de la enfermedad en pacientes que han sido tratados con una de estas terapias previamente y no presenta un control adecuado de la enfermedad, siendo que fingolimod es una de las terapias modificadoras de efecto consideradas por la GPC. Sin embargo, no se establece una recomendación específica del empleo de fingolimod en pacientes con EMRR con fallo al tratamiento previo con interferón beta, que es la población de interés del presente dictamen.

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 de la GPC de ECTRIMS/EAN fue desarrollar un documento guía basado en la evidencia para el tratamiento farmacológico de personas con EM. Para el desarrollo de esta GPC se plantearon preguntas sobre intervenciones terapéuticas y gestión clínica 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.

ECTRIMS/EAN señala que el desarrollo de la guía siguió las recomendaciones del GRADE Working Group y estuvo 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*. En el documento se describe que, para la identificación de evidencias, se 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). Posteriormente, revisaron los títulos y resúmenes de los estudios identificados para su tamizaje e inclusión según cumplimiento de criterios de inclusión. Adicionalmente, se describe que para la evidencia proveniente de ECA, se evaluó la calidad de los estudios individuales utilizando la herramienta *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials*.

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

En cuanto a las recomendaciones dadas en la GPC de ECTRIMS/EAN, se señala como recomendación para pacientes con EMRR tratados con interferón y evidencia de actividad temprana de la enfermedad (recaídas y/o discapacidad progresión y/o actividad de la enfermedad detectada en resonancia magnética a los 6-12 meses), indicar un medicamento más eficaz, incluyendo como alternativa a fingolimod (recomendación fuerte) y considerar al momento de decidir a qué medicamento cambiar, las características y comorbilidades del paciente, el perfil de seguridad de los

medicamentos, la gravedad/actividad de la enfermedad (recomendación por consenso). Para esta recomendación, se señala al estudio TRANSFORMS (que compara la eficacia de fingolimod versus interferón beta en pacientes con EMRR), no describiéndose un estudio en específico que evalúa el empleo de fingolimod posterior al fallo a la terapia con interferón beta en pacientes con EMRR. Asimismo, se describe como recomendación que, cuando el tratamiento con un fármaco altamente eficaz es detenido, ya sea por ineficacia o por problemas de seguridad, se debe considerar comenzar con otro medicamento altamente eficaz, debiéndose tener en cuenta al inicio de esta nueva terapia a factores como: la actividad de la enfermedad (clínica y resonancia magnética): a mayor actividad, mayor la urgencia de iniciar tratamiento; vida media y actividad biológica de la anterior terapia; potencial de la actividad de la enfermedad o incluso rebote (recomendación por consenso). Para esta recomendación, no se detallan estudios que describan el uso de fingolimod posterior al fallo de la terapia con interferón beta en pacientes con EMRR.

En cuanto a la calidad de la GPC, en el documento se describe la metodología empleada para establecer las recomendaciones, los métodos sistemáticos empleados para la búsqueda de la evidencia, el modo de desarrollarse sus recomendaciones, los conflictos de interés de los autores (que incluían en su mayor parte haber recibido pagos por consultorías [siete autores de la guía habían recibido algún tipo de financiamiento por la compañía propietaria de fingolimod]) y menciona un plan de actualización de la guía en cinco años. La GPC no describe un proceso evaluación por expertos externos previo a su publicación.

De esta forma, ECTRIMS/EAN recomienda el empleo de otras terapias en caso se presente evidencia de actividad temprana de la enfermedad en pacientes tratados con interferón, incluyendo como alternativa al fingolimod. Asimismo, recomienda indicar otra terapia para la EMRR en caso de ineficacia o problemas de seguridad con un tratamiento. Se debe precisar que estas recomendaciones no se dan en base a evidencia de estudios que hayan evaluado el uso de fingolimod en pacientes con EMRR y fallo a la terapia con interferón beta de forma específica, que es la población de interés en el presente dictamen.

II. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (National Institute for Health and Care Excellence 2012).

En esta ETS, NICE evaluó el uso de fingolimod para el tratamiento de pacientes con EMRR altamente activa. NICE señala que la compañía fabricante de fingolimod presentó tres poblaciones para la evaluación:

- Población 1a, compuesta por personas EMRR altamente activa con al menos una recaída en el año anterior mientras estaba en tratamiento con interferón beta y al menos nueve lesiones hiperintensas T2 en una RM cerebral o al menos una lesión que resalta al gadolinio.
- Población 1b, compuesta por personas con EMRR altamente activa que tiene una tasa de recaída sin cambios o aumentada o recaídas graves en curso en comparación con el año anterior a pesar del tratamiento con interferón beta.
- Población 2, compuesta por personas con EMRR severa que evoluciona rápidamente, definida por dos o más recaídas incapacitantes en 1 año y con una o más lesiones que resaltan al gadolinio en una RM cerebral o un aumento significativo en la carga lesional en T2 en comparación con una RM reciente anterior.

Para fines del presente dictamen, se presenta lo comunicado por NICE para las poblaciones 1a y 1b al ser poblaciones previamente tratadas con interferón beta, siendo por ello de interés para la evaluación.

En la ETS de NICE, se señala que la compañía fabricante realizó una revisión sistemática de la literatura e identificó dos ensayos controlados aleatorios, el ensayo FREEDOMS y el ensayo TRANSFORMS, los que evaluaron la eficacia y seguridad de fingolimod en adultos con EMRR. El ensayo FREEDOMS es un ECA fase III, multicéntrico, doble ciego en el que 1272 adultos con EMRR fueron aleatorizados a recibir dosis diarias de fingolimod oral 0,5 mg (425 pacientes), fingolimod oral 1,25 mg (429 pacientes) o placebo (418 pacientes) durante 24 meses. En FREEDOMS, 90 pacientes fueron tratados con fingolimod 0.5 mg y 79 recibieron placebo y cumplían criterios para ser considerados parte de la población 1b. El ECA TRANSFORMS, es un ensayo de fase III, multicéntrico, doble ciego en el que 1292 adultos con EMRR fueron aleatorizados para recibir oral fingolimod 0.5 mg (431 pacientes) o fingolimod oral 1.25 mg (426 pacientes) una vez por día, o interferón beta 1a intramuscular 30 microgramos (435 pacientes) una vez por semana durante 12 meses. En este ECA, 191 pacientes que fueron tratados con fingolimod 0.5 mg y 183 pacientes que recibieron interferón beta 1a cumplieron los criterios para la población 1b. Para la ETS, NICE reportó solo resultados relacionados con fingolimod 0.5 mg.

Respecto a los resultados de efectividad clínica, NICE señala que los ensayos FREEDOMS y TRANSFORMS mostraron que las tasas de recaída anualizada se redujeron estadísticamente de manera significativa para los pacientes tratados con fingolimod en comparación con placebo (0.18 en comparación con 0.40; $p < 0.001$) y aquellos tratados con fingolimod en comparación con interferón beta 1a (0.16 en comparación con 0,33; $p < 0,001$). Asimismo, NICE menciona que el tratamiento con fingolimod también redujo las tasas de recaída anualizada para pacientes de la población 1b, en comparación con placebo (0.21 en comparación con 0.54; $p < 0.001$) y para aquellos que recibieron fingolimod en comparación con interferón beta 1a (0.25 en

comparación con 0.51; $p < 0.001$). Sobre la progresión de la discapacidad, en el ECA TRANSFORMS, el 94,1 % de todos los pacientes tratados con fingolimod no tenían progresión de la discapacidad después de 3 meses (IC 95 %: 91.8-96.3) en comparación con el 92.1 % de todos los pacientes tratados con interferón beta 1a (IC 95 %: 89.4-94.7), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.25$). En el ECA FREEDOMS, el 82.3 % de los que recibieron fingolimod no presentaron progresión de la discapacidad después de 3 meses, en comparación con el 75.9 % de los pacientes tratados con placebo ($p = 0.03$). NICE señala que en FREEDOMS, para la población 1a, se presentaron resultados consistentes a los obtenidos para el total de participantes del ECA en relación a la progresión de la discapacidad, aunque no reportó resultados para esta subpoblación. Para la población 1b, NICE señala que no se encontró diferencia en la progresión de la discapacidad, aunque tampoco reportó resultados para esta subpoblación.

En cuanto a la seguridad, NICE señala que fingolimod fue bien tolerado por los pacientes en ambos ECA, considerado que tuvo un perfil de seguridad comparable al placebo y estar asociado con menos reacciones adversas que interferón beta 1a. NICE describe que la incidencia de eventos adversos severos después del tratamiento con fingolimod fue bajo para ambos ECA, siendo los más comunes: las infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. NICE menciona que en el ECA TRANSFORMS, los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en la población 1b se presentaron en el 3.1 % de los pacientes tratados con fingolimod, en comparación con el 1.6 % de los tratados con interferón beta 1a. También para la población 1b, la tasa de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue menor en los pacientes que recibieron fingolimod (2.2 %) en comparación con placebo (7.6 %). NICE señala que no hubo muertes relacionadas con el tratamiento de fingolimod o interferón beta 1a en el ensayo TRANSFORMS; mientras que en el ECA FREEDOMS, no se informaron muertes relacionadas con el tratamiento entre pacientes recibiendo fingolimod o placebo.

Respecto a la costo-efectividad, NICE señala que la compañía fabricante realizó una búsqueda sistemática pero no identificó alguna evaluación económica de fingolimod para el tratamiento de EMRR. Por ello, el fabricante presentó un modelo económico de novo que basado en un enfoque de cohorte de Markov y estima la progresión de la enfermedad a través de 21 estados de discapacidad definidos por el puntaje EDSS (rango de 0 a 10) y teniendo en cuenta la discapacidad en pacientes con EMRR (10 estados), pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (10 estados) y muerte. En cada ciclo del modelo, un paciente con EMRR puede progresar a un peor estado EDSS o permanecer en el mismo estado. Los pacientes también podían pasar de EMRR a esclerosis múltiple progresiva secundaria, aunque, una vez el paciente alcanza este punto en el curso de la enfermedad al que no puede volver a ser considerado como EMRR. En este modelo, asume que solo personas con EMRR y un

puntaje EDSS de 6 o menos reciben terapias modificadoras de la enfermedad como tratamiento.

Como resultados del análisis de costo-efectividad, el ratio costo-efectividad incremental (ICER) del caso base original para fingolimod en comparación con interferón beta 1a fue de £ 55,634 por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado en la población 1b. NICE menciona que el análisis de costo-efectividad para la población 1a y la población 2 no fueron proporcionados por la compañía fabricante. Asimismo, señala que los resultados de un análisis de sensibilidad probabilístico mostraron que había un 12 % de probabilidad de que el ICER del caso base fuera menos de £ 20,000 por QALY ganado, y un 26 % de probabilidad de que fuera menos de £ 30,000 por QALY ganado. NICE señala que el ICER más plausible para fingolimod podría ser superior a lo que normalmente se considera un uso efectivo de los recursos del sistema sanitario británico (superior a £ 30,000 por QALY ganado). NICE menciona que el caso base determinístico dado por la compañía señala que el ICER para fingolimod en la población 1b se redujo a £ 10,839 por QALY ganado en comparación con interferón beta 1a cuando se aplica el descuento al precio de fingolimod en el modelo. El ICER indicado por la compañía sería de £ 15,825 por QALY ganado. NICE menciona también que los análisis de sensibilidad probabilística sugirieron que había un 58 % de posibilidades de que el ICER para fingolimod fuera menor que £ 30,000 por AVAC ganado cuando se incluyó el precio con descuento al modelo (para acceder al descuento en el precio, el paciente debe ingresar al Programa de acceso al paciente, conocido como PAS por sus siglas en inglés, a través del cual recibe fingolimod a menor costo, con la finalidad de mejorar la costo-efectividad del empleo de esta tecnología).

De esta forma, con la evaluación de efectividad, seguridad y costo-efectividad, el Comité de NICE recomienda fingolimod para el tratamiento de la EMRR altamente activa en adultos, solo si los pacientes tienen una tasa de recaída sin cambios o aumentada o recaídas graves en curso en comparación con el año anterior a pesar del tratamiento con interferón beta, y que la compañía fabricante proporcione fingolimod con el descuento acordado como parte del esquema de acceso al paciente. Esta recomendación se da en base a resultados de eficacia en la población general de los ECA FREEDOMS y TRANSFORMS. Cabe precisar que la recomendación de uso de fingolimod se da bajo un escenario de que los pacientes puedan formar parte de un PAS (reducción de costo de la tecnología que hace costo-efectivo el empleo de la misma para el sistema sanitario escocés). Se debe señalar que este tipo de regulaciones de costo de medicamentos no son extrapolables al sistema sanitario de EsSalud.

Scottish Medicines Consortium. Fingolimod, 0.5mg, hard capsules (Gilenya®) (Scottish Medicines Consortium 2015).

Scottish Medicines Consortium (SMC) realizó una ETS para evaluar el uso de fingolimod para el tratamiento de pacientes con EMRR altamente activa que han recibido al menos una terapia modificadora de tratamiento previa.

Como evidencia para la evaluación de eficacia, esta ETS señala a los ECA TRANSFORMS y FREEDOMS (las características de estos estudios fueron descritas en las ETS previamente presentadas en este documento). SMC describe que en el estudio TRANSFORMS, fingolimod redujo la tasa de recaída anualizada más que interferón beta 1a (0.16; IC 95 %: 0.12-0.21, comparado con 0.33; IC 95 %: 0.26-0.42, respectivamente, $p < 0.001$). Asimismo, menciona que no hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en la progresión de la discapacidad (94 %; IC 95 %: 92-96% en el grupo de fingolimod y 92 %; IC 95 %: 89-95 % en el de interferón beta 1a). Respecto al estudio FREEDOMS, SMC describe que los resultados en la tasa de recaída anualizada fueron en el grupo de fingolimod de 0.18 (IC 95 %: 0.15- 0.22) y en el de placebo de 0.40 (IC 95 %: 0.34-0.47), con una reducción relativa significativa del 54 %. Adicionalmente, menciona que la tasa de recaída fue significativamente menor con fingolimod, independientemente del uso de tratamiento previo de terapias modificadoras de la enfermedad. Al respecto, SMC menciona que, un análisis *post hoc* de un subgrupo de pacientes que recibieron alguna terapia modificadora de enfermedad previamente, encontró una reducción de la tasa de recaídas; tanto en el estudio TRANSFORMS (fingolimod: 0.252 versus interferón beta 1a: 0.506; $p < 0.001$) como en el estudio FREEDOMS (fingolimod: 0.214 versus placebo: 0.542; $p < 0.001$). Se debe precisar que la ETS de SMC no presenta los resultados del subgrupo de pacientes que habían recibido previamente interferón beta, siendo que estos estarían incluidos dentro del subgrupo de pacientes tratados previamente con alguna terapia modificadora de enfermedad. Respecto a la discapacidad, SMC señala que fingolimod redujo el riesgo de progresión de la discapacidad durante los 24 meses en comparación con placebo (HR = 0.70; IC 95 %: 0.52- 0.96). SMC precisa que la información sobre la proporción de pacientes del estudio con una respuesta subóptima previa al comparador interferón beta 1a, no está disponible, señalando que podría haber sido apropiado aleatorizar a los pacientes a recibir otro interferón beta en lugar de continuar con uno que resultó en una respuesta subóptima. Por ello, SMC menciona que no se puede asegurar la extrapolabilidad de los resultados a pacientes que reciben otro interferón beta.

Respecto a la seguridad de la tecnología, SMC señala que en el estudio TRANSFORMS, el perfil de seguridad de fingolimod fue comparable al de interferón beta 1a, SMC agrega que la mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada y que la discontinuación debido a eventos adversos ocurrió en 5.6 % del grupo de fingolimod 0.5 mg y 3.7 % del grupo de interferón beta 1a. Asimismo, la agencia menciona que la tasa de infección fue similar en todos los grupos de estudio (51 a 53%)

y que ocurrieron infecciones graves en <2 % de pacientes. SMC no precisa resultados sobre seguridad respecto al ECA FREEDOMS.

En cuanto a la costo-efectividad, SMC señala que, para el 29 de mayo de 2012, el costo del tratamiento con fingolimod 0.5 mg diario, por un año, sería de 19,110 libras esterlinas. SMC menciona que la compañía presentó un análisis de costo-utilidad que compara fingolimod con interferón beta y con natalizumab en pacientes con EMRR altamente activo que tienen una alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos una terapia de modificación de la enfermedad. Para ello, emplearon un modelo de Markov de por vida en el que los pacientes progresaron de acuerdo con su puntaje EDSS e incluyeron 21 estados de salud (10 para EMRR, 10 para EM secundaria progresiva y muerte). Las recaídas también se incluyeron en el modelo. Estas fuentes se emplearon para determinar el riesgo basal de progresión de la enfermedad en el modelo, al que se aplicaron los riesgos relativos específicos del tratamiento. Los riesgos relativos de progresión de discapacidad confirmada y tasa recaídas anualizada para cada tratamiento en comparación con placebo se aplicaron luego a la tasa de progresión de la enfermedad basal.

Como resultados del análisis de costo-efectividad, para la comparación con interferón beta 1a, el costo por año de vida ajustado por calidad (QALY) fue estimado en £ 59 901 basado en un costo incremental de £ 50 152 y una ganancia QALY de 0.837. Considerado el programa de acceso al paciente (PAS), se ofreció un descuento simple en el precio de lista del medicamento. Con ello, el costo por QALY con el PAS fue de £ 11 736, basado en un costo incremental de £ 9 826 y una ganancia de QALY de 0.837. Para la comparación con natalizumab, la compañía estimó un costo de caso base por QALY de £ 39 511 basado en un costo incremental de £ 14 564 y una ganancia por QALY de 0.369. Con el PAS, se estimó que fingolimod supero a natalizumab según el ahorro en costo de £ 31 299 y una ganancia QALY de 0.369. SMC menciona como debilidades de este análisis el uso de comparaciones indirectas, que las relaciones de costo-efectividad mostraron sensibilidad al alza a los cambios en los supuestos con respecto al riesgo relativo de progresión y los efectos del tratamiento a largo plazo.

De esta forma, SMC acepta el empleo de fingolimod en pacientes con EMRR restringido su uso como terapia de modificación de enfermedad para la EMRR altamente activa, en pacientes adultos que, a pesar del tratamiento con un interferón beta, presentan una tasa de recaída sin cambios o aumentada o recaídas graves en curso, en comparación con el año anterior. Para esta aceptación, SMC señala que fingolimod redujo la tasa de recaída anualizada significativamente comparado al interferón beta en pacientes con EMRR clínicamente activa, incluyendo al subgrupo de pacientes que recibieron tratamientos modificadores de la enfermedad previamente. Esta aceptación de SMC para el uso de fingolimod se da a pesar que la agencia señala que los datos presentados por la compañía no esclarecen si los pacientes previamente tratados con interferón beta presentaban o no un tratamiento subóptimo. Para fines del presente dictamen, en la

ETS de SMC no realiza una evaluación específica para pacientes con EMRR y fallo al tratamiento con interferón beta. Se debe precisar que en ETS posteriores realizadas por SMC, esta agencia mantiene esta recomendación, ampliándola también a pacientes que recibieran otras terapias modificadoras de la enfermedad y no únicamente interferón beta. SMC señala que los pacientes deben tener acceso al PAS para mejorar la costo-efectividad de fingolimod. Esto es, el uso de fingolimod se debe dar bajo un escenario de que los pacientes puedan formar parte de un PAS, lo que conlleva una reducción de costo de la tecnología, lo que la hace costo-efectivo su empleo dentro del sistema sanitario escocés. Se debe precisar que este tipo de regulaciones de costo de medicamentos no son extrapolables al sistema sanitario de EsSalud.

III. ENSAYO CLÍNICO

Devonshire et al., 2012. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study (Devonshire et al. 2012).

Esta publicación de Devonshire et al., es un subanálisis del ECA FREEDOMS (denominado así por las siglas de su título en inglés: FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in MS; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00289978), el cual fue un ECA doble ciego, controlado por placebo, de fase 3. Este estudio fue financiado por Novartis. Este subanálisis es incluido como parte de la evidencia para el presente dictamen porque reportar resultados en pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta. La publicación original del ECA FREEDOMS no presentan resultados detallados para este subgrupo de pacientes; siendo estos los de interés para la presente evaluación.

En el ECA FREEDOMS, participaron 1272 pacientes que fueron asignados al azar (1: 1: 1) a recibir fingolimod oral (0.5 mg) o fingolimod (1.25 mg) o placebo, una vez al día, por 24 meses. La aleatorización se realizó de forma centralizada, con el uso de un sistema validado para este propósito y estratificación según el centro de investigación, con un tamaño de bloque de seis dentro de cada centro. Se señala que las evaluaciones con potencial de retirar el ciego fueron realizadas por personal independiente al estudio. Para finalidad de esta evaluación únicamente se presenta los resultados de la comparación de fingolimod 0.5 mg con placebo, dado que esta la dosis aprobada para esta tecnología y es además la presentación solicitada para la presente evaluación.

Los pacientes procedían de 138 centros de investigación en 22 países entre enero de 2006 hasta agosto 2007. La aprobación del protocolo fue dada por comités de ética en cada centro de investigación y todos los pacientes dieron por escrito consentimiento informado para su participación. Sobre las características de los pacientes, estos tenían entre 18 y 55 años, con diagnóstico de EMRR de acuerdo con los criterios McDonald de 2005. Estos pacientes habían presentado una o más recaídas documentadas en el año

anterior o dos o más en los 2 años anteriores, con un puntaje de 0–5.5 en la escala del estado de incapacidad ampliada (EDSS, por sus siglas en inglés). Los criterios de exclusión fueron la presencia de recaída o tratamiento con corticosteroides dentro de los 30 días antes de la aleatorización, infección activa, inmunosupresión (inducida por fármacos o por enfermedad) o enfermedad sistémica clínicamente significativa. En caso los pacientes recibieran interferón beta o terapia con acetato de glatiramer, este tuvo que suspenderse tres meses o más antes de la aleatorización.

El desenlace primario del estudio FREEDOMS fue la comparación de la tasa de recaída anualizada (definida como el número de recaídas confirmadas por año) entre los grupos de tratamiento en la población por intención de tratar (ITT). Las recaídas se clasificaron en función de un cambio objetivo en el examen neurológico, definido como aumento de al menos 0.5 puntos en el EDSS, un aumento de 1 punto en dos sistemas funcionales diferentes de la EDSS, o un aumento de 2 puntos en uno de los sistemas funcionales (exceptuando los sistemas intestinales, vesicales o cerebrales). El desenlace secundario de eficacia fue el tiempo para progresión de la discapacidad confirmada después de 3 meses en la población por ITT. La progresión de la discapacidad fue definida como un aumento de 1 punto en el EDSS respecto al valor de la línea de base (o 0.5 puntos si la puntuación EDSS de la línea de base fue al menos de 5.5); la progresión de la discapacidad confirmada después de 3 meses requirió que este criterio EDSS se cumpliera en el momento del inicio de la progresión de la discapacidad, en la visita de confirmación a los 3 meses y para cualquier evaluación de EDSS.

En este análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS, los autores definieron subgrupos por factores demográficos, historial de tratamiento, características basales de la enfermedad, o actividad de la enfermedad en pacientes sin tratamiento previo y previamente pacientes tratados. Específicamente, los subgrupos descritos en el estudio son los siguientes:

- Grupo A, pacientes que recibieron interferón beta durante el año anterior al estudio pero que tuvieron tantas o más recaídas en el año inmediatamente anterior al estudio que en los 2 años anteriores al estudio.
- Grupo B, pacientes que recibieron cualquier terapia modificadora de la enfermedad durante el año anterior a la inscripción al estudio pero que tuvieron tantas o más recaídas en el año inmediatamente anterior al estudio que en los 2 años antes del estudio.
- Grupo C, pacientes que recibieron interferón beta durante el año anterior al estudio y tuvo al menos una recaída en el año anterior más al menos una lesión T1 potenciadora de gadolinio o nueve lesiones T2 al inicio.
- Grupo D, pacientes que recibieron cualquier terapia modificadora de la enfermedad durante el año anterior a la inscripción al estudio y tuvo al menos una recaída en el año anterior más al menos una lesión T1 que mejora con gadolinio o nueve lesiones T2 al inicio.

- Grupo E: pacientes con EMRR no tratado que evoluciona rápidamente: ≥ 2 recaídas dentro del año anterior al inicio y ≥ 1 lesión que resalta al gadolinio al inicio del estudio.

Resultados

En el presente documento, solo se reportan los resultados de interés para la pregunta PICO propuesta. Se debe precisar que en el ECA FREEDOMS, si bien un subgrupo de participantes había recibido interferón beta previamente al inicio del ECA, no se ha reportado el número de participantes que recibieron interferón beta y presentaron falla al tratamiento. Así, 520 de 1272 (41 %) pacientes recibieron previamente una o más terapias modificadoras de la enfermedad. De los que habían sido tratados previamente, 367 (71 %) tenían historial de uso de interferón beta. Para fines del dictamen, se presentan los resultados del grupo A y C; dado que estos grupos incluyen pacientes de los que se conoce el historial de uso de interferón beta. Asimismo, en este subanálisis no se presentan resultados respecto a calidad de vida ni sobre eventos adversos. En la sección análisis crítico de este documento, se precisan los resultados publicados en el estudio original (para la población general de pacientes con EMRR).

Tasa de recaída anualizada (desenlace primario)

En los pacientes del grupo A (fingolimod: $n = 57$; placebo: $n = 52$), el riesgo relativo ajustado fue de 0.29 (IC 95 %: 0.16-0.52), indicando una reducción significativa en la tasa de recaída en el grupo que recibió fingolimod comparado al grupo que recibió placebo. Para el grupo C (fingolimod: $n = 60$; placebo: $n = 54$), se observó reducción significativa de la tasa de recaídas anualizada en el grupo de fingolimod comparado al de placebo (RR = 0.38; IC 95 %: 0.21–0.68).

Progresión de la enfermedad

En los pacientes del grupo A (fingolimod: $n = 57$; placebo $n = 52$), el HR fue de 0.64 (IC 95 %: 0.27-1.51), indicando la no existencia de reducción significativa de la progresión de la discapacidad en el grupo que recibió fingolimod comparado al grupo que recibió placebo. Para el grupo C (fingolimod: $n = 60$; placebo: $n = 54$), tampoco se encontró una reducción significativa de la progresión de la discapacidad en el grupo de fingolimod comparado al de placebo (HR = 0.68; IC 95 %: 0.29–1.10).

Calidad de vida

En el análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS no se presentaron resultados sobre la calidad de vida en pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta.

Eventos adversos

En el análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS no se reportaron resultados sobre eventos adversos para los subgrupos de pacientes que habían recibido previamente interferón beta.

Análisis crítico

El ECA FREEDOMS, aporta evidencia indirecta; dado que este estudio no fue diseñado para evaluar el uso de fingolimod en la población de la pregunta PICO del presente dictamen (pacientes adultos con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta), sino en una población más amplia (pacientes con EMRR con o sin tratamiento previo, que podía incluir el uso de interferón beta). En el ECA FREEDOMS, algunos participantes habían recibido previamente tratamiento con interferón beta (367 de 1272 participantes). Sin embargo, en la metodología de este ECA no se especifica si estos pacientes, o el porcentaje de estos pacientes que habrían presentado fallo a la terapia previa con interferón beta. Asimismo, en el protocolo del ECA no estuvo originalmente contemplado el análisis para esta subpoblación de estudio. Por ello, los resultados de los análisis *post hoc* de este ECA son exploratorios para el estudio de la eficacia en esta subpoblación. Finalmente, en este estudio no se brindan resultados sobre calidad de vida. Dado que la EMRR es una enfermedad cuyo curso se asocia a la presencia de episodios de la enfermedad que pueden repercutir en la calidad de vida de la persona, se 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 et al. 2000).

Para el subgrupo de pacientes de FREEDOMS que habían recibido terapia previa con interferón beta, se observó menor tasa de recaída anualizada en el grupo de fingolimod, en comparación con placebo, en la tasa de recaída anualizada. La tasa de recaída anualizada es ampliamente empleada en estudios en población con EM. En la literatura, se señala que la presencia de recaídas tempranas o una tasa de recaída mayor al principio de la enfermedad sería predictiva de la discapacidad futura en pacientes con EM (Inusah et al. 2010, Lublin 2005, Tremlett et al. 2009). Al respecto, se debe precisar que el empleo de este desenlace presenta limitaciones. Se requiere la participación del paciente para el reporte de nuevas recaídas, dado que el solo reporte durante los controles con el paciente haría que las tasas de recaídas sean menores a las reales. Asimismo, 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. A pesar de ello, esta segunda medición de la recaída podría constituir un problema para su medición, dado que los síntomas o signos pueden haberse recuperado al momento del examen médico, por lo que el sesgo de recuerdo del paciente y el sesgo del observador por parte del examinador pueden influir en la segunda evaluación (Freedman et al. 2013, Noseworthy et al. 1990, Thygesen 1965). Por ello, dada la posible introducción de sesgos para este desenlace, que afectarían la fiabilidad de los resultados de la tasa de recaídas anualizadas, se requeriría que los resultados en este desenlace, para pacientes con EMRR, sean complementados con otros de implicancia clínica a fin de establecer conclusiones sobre la eficacia de una nueva terapia en pacientes con EM.

En cuanto a la progresión de la discapacidad, no se encontró diferencia entre el grupo que recibió fingolimod y el de placebo en los pacientes con EMRR previamente tratados

con interferón beta. Adicionalmente, no se reportaron resultados del puntaje de pruebas de discapacidad como EDSS ni de MSFC. Al respecto, en la publicación original del ECA FREEDOMS se observó diferencia en el puntaje de las pruebas EDSS y MSFC a favor del grupo de fingolimod para pacientes con EMRR no tratados o previamente tratados con interferón beta u otra terapia modificadora de efecto. Sobre estas pruebas, ambas han sido comentadas en un dictamen previo del IETSI que evaluó la eficacia y seguridad de fingolimod en un subgrupo diferente de pacientes con EM (IETSI 2019). Brevemente, no se dispone puntos de corte para ambas pruebas que permitan determinar una diferencia clínica, lo que además, limita la comparabilidad de los resultados de estas pruebas entre estudios (Bosma et al. 2010, Fox, Lee, and Rudick 2007, Hoogervorst et al. 2004, Kalkers et al. 2001, Miller et al. 2000). En ese sentido, se requiere que los resultados de estas pruebas se correspondan con hallazgos de otros desenlaces de eficacia, para establecer conclusiones.

En cuanto a la seguridad, en el subanálisis del ECA FREEDOMS no se presentaron resultados sobre la presencia de eventos adversos en pacientes con EMRR que habían recibido interferón beta previamente. En la publicación original del ECA FREEDOMS se señala que se presentaron proporciones similares de eventos adversos leves y moderados en los grupos fingolimod (82 %) y placebo (77 %). Respecto a los eventos adversos que llevaron a interrumpir la terapia, estos fueron más frecuentes en el grupo de fingolimod 0.5 mg comparado con placebo. Se reportó en ese informe que, el 10.1 % de los pacientes que reciben fingolimod y el 13.4 % de los que recibieron placebo. Los eventos adversos graves más comunes, cada uno reportado para ocho pacientes, fueron: bradicardia, recaída de EM y carcinoma de células basales. Después de la administración de la primera dosis de fingolimod 0.5 mg, se reportaron cuatro episodios de bradicardia. También se reportaron tres muertes durante el estudio, dos en el grupo placebo (embolia pulmonar y un accidente de tráfico). No se reportó muertes en el grupo de fingolimod 0.5 mg.

De este modo, a partir de los resultados del ECA FREEDOMS, para la subpoblación de pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta, se observó que fingolimod se asocia a menor tasa de recaída anualizada, comparado con placebo. Respecto a la progresión de discapacidad, no se observó diferencia entre los grupos que recibieron fingolimod o placebo. Por otro lado, no se dispone de resultados sobre eventos adversos en pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta. Lo descrito, señala limitaciones para evaluar la eficacia y seguridad de fingolimod en la población de interés del presente dictamen. Dado que el ECA FREEDOMS fue diseñado para evaluar a fingolimod en pacientes con EMRR no tratados o tratados con alguna terapia modificadora de la enfermedad (incluyendo interferón beta), y no para la población de interés (pacientes con EMRR con fallo a la terapia con interferón beta), este estudio aporta evidencia indirecta para la evaluación de la utilidad de fingolimod en la población de interés, siendo los resultados reportados de tipo exploratorios para el estudio de la eficacia de esta tecnología en esta población.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la evidencia disponible hasta julio de 2020 con respecto a la eficacia y seguridad de fingolimod en pacientes adultos con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta. Como resultado de la búsqueda, se encontraron cinco documentos: dos GPC elaboradas por la American Academy of Neurology (AAN) y la European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN); dos ETS realizadas por National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y Scottish Medicines Consortium (SMC); y un ECA denominado FREEDOMS. Este ECA fue incluido como evidencia indirecta; dado que fue diseñado para evaluar el uso de fingolimod en una población más amplia (pacientes con EMRR), y no para la población de interés del presente dictamen (pacientes con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta).

En cuanto a la GPC de la AAN, esta recomienda evaluar el cambio de una terapia modificadora de la enfermedad a otra, en personas con EM que han estado usando una terapia modificadora de la enfermedad el tiempo suficiente para que el tratamiento tenga pleno efecto y con adherencia a la terapia, cuando experimentan 1 o más recaídas, 2 o más lesiones inequívocamente detectadas por RM, o aumento de la discapacidad en el examen clínico, durante un período de 1 año luego de usar una terapia modificadora de la enfermedad. Específicamente, AAN no establece una recomendación para el uso de fingolimod en pacientes con fallo al tratamiento con interferón beta. Por su parte, la GPC de ECTRIMS/EAN señala que para pacientes con EMRR tratados con interferón y evidencia de actividad temprana de la enfermedad (definida por la presencia de recaídas y/o progresión de la discapacidad y/o actividad de la enfermedad detectada en RM a los 6 a 12 meses), se debe indicar como terapia un medicamento eficaz para la enfermedad, siendo que incluye entre las alternativas a fingolimod para esta población. Asimismo, ECTRIMS/EAN recomienda que, cuando el tratamiento con un fármaco altamente eficaz es detenido, ya sea por ineficacia o por problemas de seguridad, se debe considerar comenzar con otro medicamento altamente eficaz, siendo fingolimod una alternativa para este escenario. Se debe precisar que la GPC de ECTRIMS/EAN no establece una recomendación específica para el uso de fingolimod en pacientes con EMRR con fallo a la terapia de interferón beta.

En cuanto a las ETS de NICE y SMC, estas recomiendan el uso de fingolimod para el tratamiento de la EMRR altamente activa en adultos, solo si los pacientes tienen: 1) una tasa de recaída aumentada o sin cambios o recaídas graves en curso en comparación con el año anterior a pesar del tratamiento con interferón beta, y 2) acceso a un PAS en el que la compañía fabricante proporcione fingolimod con el descuento acordado, haciendo de esta forma más costo-efectivo su empleo para el sistema sanitario británico y escocés. Se debe precisar que este tipo de regulaciones de costo de medicamentos no son extrapolables al sistema sanitario de EsSalud.

En relación al ECA incluido como evidencia indirecta (FREEDOMS), este fue un ECA doble ciego, controlado por placebo, de fase 3. Este ECA fue considerado como evidencia indirecta para la presente evaluación dado que fue diseñado para evaluar a fingolimod en pacientes con EMRR no tratados o tratados con alguna terapia modificadora de la enfermedad (incluyendo interferón beta), que es una población más amplia a la de interés para el presente dictamen (pacientes con EMRR con fallo a la terapia con interferón beta). Además, en este estudio no se predefinió en su diseño, el análisis de la eficacia y seguridad para el subgrupo de pacientes previamente tratados con interferón beta, por lo que los resultados reportados en el análisis *post hoc* en este subgrupo de la población son exploratorios.

Como resultados del ECA FREEDOMS, para el subgrupo de pacientes que habían recibido terapia previa con interferón beta, se encontró una menor tasa de recaída anualizada en el grupo de fingolimod en comparación con el grupo de placebo. En EsSalud, para la población de interés del presente dictamen, el uso de interferón no sería una opción debido al fallo con esta terapia, por lo que el comparador placebo del ECA FREEDOMS es adecuado para evaluar fingolimod en pacientes que, en la institución, recibirían la mejor terapia de soporte disponible, al no disponerse de alguna alternativa farmacológica incluida en el petitorio para este escenario. En relación a la eficacia de fingolimod en pacientes con EMRR, esta ha sido estudiada previamente en comparación al interferón beta 1a (ECA TRANSFORMS), encontrándose de igual forma, una menor tasa de recaída anualizada en el grupo que recibió fingolimod comparada a esta otra terapia modificadora de la enfermedad (HR = 0.20, IC 95 %: 0.16 - 0.26) (Cohen et al. 2010). Este resultado señala que el uso de fingolimod comparado al de interferón beta 1a es eficaz en pacientes con EMRR. De este modo, tiene sentido pensar que el empleo de fingolimod puede brindar beneficio en disminuir la tasa de recaída en pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta, siendo que los ECA descritos encuentran que esta tecnología presentaría mejor eficacia para la disminución de la tasa de recaída anualizada que el placebo y que el interferón beta, siendo este último usualmente la primera terapia modificadora de la enfermedad a brindar en pacientes con EMRR según es descrito en las GPC.

Respecto a la progresión de la discapacidad, no se encontró diferencia entre el grupo que recibió fingolimod y el de placebo en los pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta. El análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS no presentó resultados para las pruebas EDSS o MSFC (que valoran discapacidad). En relación a estos desenlaces reportados por FREEDOMS para los pacientes con EMRR, la literatura señala consideraciones a tener en cuenta para la interpretación de los resultados de las tasas de recaída anualizada y las pruebas de discapacidad, debido a la subjetividad en la medición y la influencia del momento de la medición para la primera, y no disponerse de puntos de corte estandarizados para definir relevancia clínica para las pruebas de discapacidad, recomendándose que la evaluación del beneficio de tecnologías para

pacientes con EMRR considere una evaluación global de los desenlaces evaluados y no de forma aislada.

En cuanto a los resultados de seguridad en FREEDOMS, no se presentaron resultados para el subgrupo de pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta. Al respecto, en la publicación original de FREEDOMS, se describe un perfil similar de seguridad para eventos adversos leves y moderados de fingolimod comparado con placebo en pacientes con EMRR no tratados o previamente tratados con interferón beta u otra terapia modificadora de efecto, aunque señala que un mayor número de pacientes que descontinuaron la medicación en el grupo de fingolimod por eventos adversos. Respecto a eventos adversos severos, se reportaron proporciones similares. Algunas series de casos de pacientes con EMRR no tratados o previamente tratados con alguna terapia modificadora de efecto, describen, de igual forma, porcentajes similares de eventos adversos de fingolimod, comparado con otras terapias modificadores de la enfermedad (Barrero et al. 2020, Yoshii et al. 2017). Asimismo, el ECA TRANSFORMS, que comparó la eficacia y seguridad de fingolimod con interferón beta 1a en pacientes con EMRR no tratados o previamente tratados con distintas terapias modificadoras de la enfermedad, reporta proporción de eventos similares entre ambos grupos (Cohen et al. 2010). En cuanto a la farmacovigilancia del uso de fingolimod, la FDA, en noviembre de 2018, advirtió que cuando se suspende fingolimod en pacientes con EM, la enfermedad puede empeorar mucho más que antes de iniciar el tratamiento con el medicamento o mientras se administraba. FDA señala que este empeoramiento de la EM es raro, pero puede provocar una discapacidad permanente, por lo que se debe vigilar la interrupción de la terapia con fingolimod en estos pacientes. De este modo, todo lo previamente descrito sugiere que el perfil de seguridad de fingolimod sería similar al de otras terapias modificadoras de la enfermedad, no describiéndose mayores cuestionamientos sobre la seguridad de la tecnología en cuanto a eventos adversos severos.

Cabe resaltar que el ECA FREEDOMS fue diseñado para evaluar a fingolimod en una población más amplia de pacientes a los de interés para este dictamen (pacientes con EMRR no tratados o tratados con alguna terapia modificadora de la enfermedad, incluyendo interferón beta). Por ello, este estudio es considerado una evidencia indirecta para la evaluación de la utilidad de fingolimod en pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta (al no haber sido diseñado específicamente para la población de interés). De este modo, los resultados presentados para los pacientes previamente tratados con interferón beta son exploratorios para el estudio de la eficacia de esta tecnología en la población de interés del presente dictamen. A pesar de ello, el ECA FREEDOMS fue el único estudio encontrado que brindara información, aunque indirecta, para responder a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen, siendo que sus resultados sugieren que el uso de fingolimod comparado al placebo, brindaría un beneficio en la reducción de la tasa de recaída anualizada.

Debido a la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad de fingolimod en pacientes con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta y el vacío terapéutico existente en EsSalud para esta condición, se solicitó la opinión de un médico especialista en neurología de EsSalud, quien durante reunión sostenida con el equipo técnico de IETSI señaló que existe un vacío terapéutico para esta población de pacientes en la institución. Asimismo, señaló que fingolimod es un producto farmacéutico útil para el control de la EMRR, debido a que tiene un mecanismo de acción distinto al interferón beta para la reducción de los episodios de la enfermedad, lo que lo haría útil en pacientes que han fallado a la terapia con este último medicamento. Finalmente, el especialista menciona que la administración oral de fingolimod es más amigable para el usuario, comparada a la administración intramuscular o subcutánea del interferón beta 1a y 1b, respectivamente; lo que facilitaría su administración y adherencia. Lo descrito por el clínico está en línea con los señalado por las GPC incluidas en esta evaluación, las que incluyen al fingolimod como una alternativa terapéutica en pacientes con EMRR que no presentan una respuesta favorable a una terapia modificadora de la enfermedad, incluyendo al interferón beta.

En conclusión, la evidencia principal procede del ECA FREEDOMS, específicamente de un análisis *post hoc* que incluyó a pacientes con EMRR que habían recibido previamente interferón beta. Se encontró que fingolimod se asocia a una menor tasa de recaída anualizada comparado con placebo en pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta). Respecto a la discapacidad, no se encontró diferencia en la tasa de progresión de la discapacidad entre los grupos de fingolimod y placebo en los pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta. No se dispone de resultados sobre pruebas que evalúen discapacidad (EDSS o MSFC) para este subgrupo de pacientes con EMRR. En cuanto a seguridad, no se disponen de resultados para el subgrupo de pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta.

Así, la evidencia disponible a la actualidad, proveniente únicamente del ECA FREEDOMS, indica que fingolimod comparado con placebo, disminuye la tasa de recaída anualizada y que no se asocia a una disminución de la progresión de la discapacidad.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de fingolimod en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) con falla al tratamiento con interferón beta.
- Se incluyeron cinco documentos: dos GPC elaboradas por la AAN y la ECTRIMS/EAN, dos ETS realizadas por NICE y SMC, y el análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS. Este ECA fue incluido como evidencia indirecta dado que evaluó a una población más amplia que la población de interés del presente dictamen.
- Las GPC de la AAN y ECTRIMS/EAN recomiendan el empleo de otra terapia modificadora de la enfermedad, incluyendo dentro las alternativas a fingolimod, en el caso de que no se presente una respuesta favorable a la terapia con una terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con EMRR como el interferón beta. Ninguna de estas GPC establece una recomendación específica sobre el uso de fingolimod en pacientes con fallo a la terapia con interferón beta.
- Las ETS de NICE y SMC recomiendan fingolimod para el tratamiento de la EMRR altamente activa en adultos, solo si los pacientes tienen una tasa de recaída sin cambios o aumentada o recaídas graves en curso en comparación con el año anterior a pesar del tratamiento adecuado con interferón beta, y que la compañía fabricante proporcione fingolimod con una reducción de costo que haga costo-efectivo el empleo de fingolimod en el sistema sanitario británico y escocés. Cabe precisar que este tipo de regulaciones de costo de medicamentos no son extrapolables al sistema sanitario de EsSalud.
- En el análisis *post hoc* del ECA FREEDOMS, para el subgrupo de pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta, se observó menor tasa de recaída anualizada en el grupo que recibió fingolimod, comparado al que recibió placebo. No se observó diferencia en la progresión de la discapacidad para pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta entre los grupos de fingolimod y placebo. No se reportaron resultados sobre las pruebas para evaluar discapacidad (EDSS o MSFC), ni resultados de seguridad (eventos adversos).
- Entre las principales limitaciones del ECA FREEDOMS, este no fue diseñado para evaluar fingolimod en la población de interés del presente dictamen, sino para una población más amplia (pacientes con EMRR sin tratamiento o previamente tratados con interferón beta u otra terapia modificadora de la enfermedad). Dado que los resultados del ECA FREEDOMS para pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta provienen de un análisis *post*

hoc, estos son de tipo exploratorio, no siendo de este modo concluyentes para determinar eficacia. Adicionalmente, el desenlace primario (tasa de recaída anualizada) presenta limitaciones, al ser un desenlace subjetivo, con la posibilidad de introducción de sesgos por parte del evaluador o el paciente. Asimismo, no se dispone de resultados específicos para pruebas de discapacidad como EDSS o MSFC, limitándose la evaluación del beneficio de esta tecnología en los pacientes de interés, siendo que se recomienda que la evaluación del beneficio de una tecnología no solo sea medida desde este desenlace, sino de la conjunción de lo observado en varios desenlaces de eficacia. En cuanto a la seguridad, la ausencia de información sobre eventos adversos en el subgrupo de pacientes con EMRR previamente tratados con interferón beta, no permite establecer conclusiones sobre la seguridad del empleo de la tecnología.

- Ante la limitada evidencia para la presente evaluación, se consideró la opinión del experto clínico de la institución. El clínico señala que, dado que fingolimod emplea un mecanismo de acción distinto al interferón beta, sería de utilidad para el control de la enfermedad en pacientes con EMRR y falla a interferón beta. Adicionalmente, fingolimod es fácil de administrar comparado al interferón beta, (vía oral comparada a la administración intramuscular o subcutánea del interferón beta 1a y 1b, respectivamente), lo que facilita su administración. Lo descrito por el especialista está en línea con lo descrito por las GPC, las que incluyen a fingolimod como alternativa terapéutica en pacientes con fracaso a terapia con interferón beta u otra terapia modificadora de efecto.
- De este modo, la evidencia científica disponible a la fecha sugiere que fingolimod tendría un beneficio en pacientes con EMRR con fallo al tratamiento con interferón beta, bajo los siguientes argumentos técnicos: 1) La evidencia indirecta procedente del ECA FREEDOMS sugiere un beneficio favorable para fingolimod en comparación con placebo en pacientes con EMRR; 2) aunque las GPC revisadas en este dictamen no generan recomendaciones para la población de interés de manera específica, se señala a fingolimod como una alternativa en pacientes con una respuesta no favorable al tratamiento previo con alguna terapia modificadora de la enfermedad (como el interferón beta) y 3) el vacío terapéutico (en el sistema sanitario de EsSalud, a la fecha, los pacientes con EMRR y fallo a la terapia con interferón beta no cuentan con una terapia específica disponible).
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de fingolimod en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente con falla al tratamiento con interferón b. La vigencia del presente dictamen es de 1 año, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con fingolimod y registrar los datos sobre las sospechas de reacciones adversas al medicamento (SRAM) para reportarlos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N.º 1)

- 1 Continuidad del tratamiento (meses sin administración y motivo)
- 2 Síntomas neurológicos nuevos (sustentados con RMN)
- 3 Persistencia de síntomas anteriores
- 4 Deambulación máxima
- 5 Presencia de infecciones
- 6 EDSS (semestral)
- 7 Hemograma completo (trimestral en el 1er año, semestral a partir del 2do año)
- 8 TGP/TGO (trimestral al 1er año, semestral a partir del 2do año)
- 9 Fecha de recaídas** por año
- 10 RMN control (cada 2 a 3 años en ausencia de recaídas o definitivamente durante la ocurrencia de una recaída)
- 11 RAM (llenar hoja amarilla de reporte de reacciones adversas)

Adicionalmente, debido a la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de uso de fingolimod para el tratamiento de pacientes con EMRR con falla al tratamiento con interferón beta, se sugiere que de observarse falla al tratamiento y/o toxicidad inaceptable con el uso de fingolimod, suspender el uso de fingolimod en dicho paciente.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alonso, A., and M. A. Hernan. 2008. "Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review." *Neurology* 71 (2):129-35. doi: 10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34.

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." <https://n.neurology.org/content/90/17/777>.

Barrero, Francisco, Javier Mallada-Frechin, María Luisa Martínez-Ginés, María Eugenia Marzo, Virginia Meca-Lallana, Guillermo Izquierdo, José Ramón Ara, Celia Oreja-Guevara, José Meca-Lallana, and Lucía Forero. 2020. "Spanish real-world experience with fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: MS NEXT study." *PloS one* 15 (4):e0230846.

Bosma, L. V., J. J. Kragt, L. Brieva, Z. Khaleeli, X. Montalban, C. H. Polman, A. J. Thompson, M. Tintore, and B. M. Uitdehaag. 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):862-7. doi: 10.1177/1352458510370464.

Brahic, M. 2010. "Multiple sclerosis and viruses." *Ann Neurol* 68 (1):6-8. doi: 10.1002/ana.22057.

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

Cohen, J. A., F. Barkhof, G. Comi, H. P. Hartung, B. O. Khatri, X. Montalban, J. Pelletier, R. Capra, P. Gallo, G. Izquierdo, K. Tiel-Wilck, A. de Vera, J. Jin, T. Stites, S. Wu, S. Aradhye, and L. Kappos. 2010. "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 362 (5):402-15. doi: 10.1056/NEJMoa0907839.

Compston, A., and A. Coles. 2008. "Multiple sclerosis." *Lancet* 372 (9648):1502-17. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61620-7.

Cusick, M. F., J. E. Libbey, and R. S. Fujinami. 2013. "Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses." *Curr Opin Rheumatol* 25 (4):496-501. doi: 10.1097/BOR.0b013e328362004d.

Devonshire, Virginia, Eva Havrdova, Ernst Wilhelm Radue, Paul O'Connor, Lixin Zhang-Auberson, Catherine Agoropoulou, Dieter Adrian Häring, Gordon Francis, Ludwig Kappos, and FREEDOMS Study Group. 2012. "Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study." *The Lancet Neurology* 11 (5):420-428.

DIGEMID. 2020. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

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

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." https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/CME_article_February_2018.pdf.

FDA. 2019. "GILENYA." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022527s031lbl.pdf.

Fox, R. J., J. C. Lee, and R. A. Rudick. 2007. "Optimal reference population for the multiple sclerosis functional composite." *Mult Scler* 13 (7):909-14. doi: 10.1177/1352458507076950.

Freedman, M. S., D. Selchen, D. L. Arnold, A. Prat, B. Banwell, M. Yeung, D. Morgenthau, and Y. Lapierre. 2013. "Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations." *Can J Neurol Sci* 40 (3):307-23.

Frohman, E. M., D. S. Goodin, P. A. Calabresi, J. R. Corboy, P. K. Coyle, M. Filippi, J. A. Frank, S. L. Galetta, R. I. Grossman, K. Hawker, N. J. Kachuck, M. C. Levin, J. T. Phillips, M. K. Racke, V. M. Rivera, and W. H. Stuart. 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):602-11. doi: 10.1212/01.wnl.0000082654.99838.ef.

Frohman, E. M., M. K. Racke, and C. S. Raine. 2006. "Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis." *N Engl J Med* 354 (9):942-55. doi: 10.1056/NEJMra052130.

Goodin, Douglas, Douglas Jeffery, Ludwig Kappos, Fred Lublin, Ernst-Wilhelm Radue, Kottil Rammohan, Anthony Reder, Timothy Vollmer, Mark Agius, and Tracy Stites. 2013. Fingolimod reduces annualized relapse rate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: FREEDOMS II study subgroup analysis (P07. 102). AAN Enterprises.

Harrison, D. M. 2014. "In the clinic. Multiple sclerosis." *Ann Intern Med* 160 (7):ITC4-2-ITC4-18; quiz ITC4-16. doi: 10.7326/0003-4819-160-7-201404010-01004.

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

Hoogervorst, E. L., N. F. Kalkers, G. R. Cutter, B. M. Uitdehaag, and C. H. Polman. 2004. "The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite." *Mult Scler* 10 (1):55-60. doi: 10.1191/1352458504ms972oa.

IETSI. 2019. "DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIA 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" ".

Institute for Quality and Efficiency in Healthcare. 2019. "[A18-87] Fingolimod (multiple sclerosis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V ". <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 ". 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." [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." <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/970072/ets-016-2018-fingolimod.pdf>.

Inusah, Seidu, Maria P Sormani, Stacey S Cofield, Inmaculada B Aban, Solomon K Musani, Vinodh Srinivasasainagendra, and Gary R Cutter. 2010. "Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis." *Multiple sclerosis journal* 16 (12):1414-1421.

Kalkers, N. F., L. Bergers, V. de Groot, R. H. Lazeron, M. A. van Walderveen, B. M. Uitdehaag, C. H. Polman, and F. Barkhof. 2001. "Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker." *Neurology* 56 (2):215-9. doi: 10.1212/wnl.56.2.215.

Kuo, C. F., M. J. Grainge, A. M. Valdes, L. C. See, S. F. Luo, K. H. Yu, W. Zhang, and M. Doherty. 2015. "Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families." *JAMA Intern Med* 175 (9):1518-26. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528.

La Mantia, Loredana, Irene Tramacere, Belal Firwana, Ilaria Pacchetti, Roberto Palumbo, and Graziella Filippini. 2016. "Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4).

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

Miller, D. M., R. A. Rudick, G. Cutter, M. Baier, and J. S. Fischer. 2000. "Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life." *Arch Neurol* 57 (9):1319-24.

Ministério da Saúde. 2014. "Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla." 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." http://plataformagets.sis.gob.pe/bitstream/SIS/334/1/5_IERSE-SIS%2001-2014%20Fingolimod%20Esclerosis%20multiple.pdf.

Montalban, X., R. Gold, A. J. Thompson, S. Otero-Romero, M. P. Amato, D. Chandraratna, M. Clanet, G. Comi, T. Derfuss, F. Fazekas, H. P. Hartung, E. Havrdova, B. Hemmer, L. Kappos, R. Liblau, C. Lubetzki, E. Marcus, D. H. Miller, T. Olsson, S. Pilling, K. Selmaj, A. Siva, P. S. Sorensen, M. P. Sormani, C. Thalheim, H. Wiendl, and F. Zipp. 2018. "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis." *Mult Scler* 24 (2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049.

Montalban, Xavier, Ralf Gold, Alan J Thompson, Susana Otero-Romero, Maria Pia Amato, Dhia Chandraratna, Michel Clanet, Giancarlo Comi, Tobias Derfuss, and Franz Fazekas. 2018. "ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis Journal* 24 (2):96-120.

Munger, K. L., T. Chitnis, and A. Ascherio. 2009. "Body size and risk of MS in two cohorts of US women." *Neurology* 73 (19):1543-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d6e0.

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

National Institute for Health and Care Excellence. 2014. "Multiple sclerosis in adults: management." <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." https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/rapport_2016_ms-legemidler5.pdf.

Noseworthy, J. H., M. K. Vandervoort, C. J. Wong, and G. C. Ebers. 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):971-5. doi: 10.1212/wnl.40.6.971.

Rae-Grant, Alexander, Gregory S Day, Ruth Ann Marrie, Alejandro Rabinstein, Bruce AC Cree, Gary S Gronseth, Michael Haboubi, June Halper, Jonathan P Hosey, and David E Jones. 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., M. W. Nortvedt, and A. Ascherio. 2003. "Smoking is a risk factor for multiple sclerosis." *Neurology* 61 (8):1122-4.

Roach, E. S. 2004. "Is multiple sclerosis an autoimmune disorder?" *Arch Neurol* 61 (10):1615-6. doi: 10.1001/archneur.61.10.1615.

Scalfari, Antonio, Volker Knappertz, Gary Cutter, Douglas S Goodin, Raymond Ashton, and George C Ebers. 2013. "Mortality in patients with multiple sclerosis." *Neurology* 81 (2):184-192.

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

Scottish Medicines Consortium. 2015. "fingolimod 0.5mg hard capsules (Gilenya®)". https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1732/fingolimod_gilenya_final_march_2015_amended_070415_for_website.pdf.

Song, H., F. Fang, G. Tomasson, F. K. Arnberg, D. Mataix-Cols, L. Fernandez de la Cruz, C. Almqvist, K. Fall, and U. A. Valdimarsdottir. 2018. "Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease." *Jama* 319 (23):2388-2400. doi: 10.1001/jama.2018.7028.

Staples, J., A. L. Ponsonby, and L. Lim. 2010. "Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis." *Bmj* 340:c1640. doi: 10.1136/bmj.c1640.

Thygesen, P. 1965. "[Evaluation of drug treatment of disseminated sclerosis]." *Ugeskr Laeger* 127 (45):1448-50.

Tremlett, H., M. Yousefi, V. Devonshire, P. Rieckmann, Y. Zhao, and U. B. C. Neurologists. 2009. "Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time." *Neurology* 73 (20):1616-1623. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c1e44f.

Waubant, E., E. M. Mowry, L. Krupp, T. Chitnis, E. A. Yeh, N. Kuntz, J. Ness, A. Belman, M. Milazzo, M. Gorman, B. Weinstock-Guttman, M. Rodriguez, and J. A. James. 2013. "Antibody

response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis." *Mult Scler* 19 (7):891-5. doi: 10.1177/1352458512469693.

Weiner, H. L. 2004. "Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease." *Arch Neurol* 61 (10):1613-5. doi: 10.1001/archneur.61.10.1613.

Yoshii, Fumihito, Yusuke Moriya, Tomohide Ohnuki, Masafuchi Ryo, and Wakoh Takahashi. 2017. "Neurological safety of fingolimod: an updated review." *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 8 (3):233-243.

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir interferón 0.5 mg diario, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente:

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con esclerosis múltiple remitente recurrente con falla al tratamiento con interferón beta 1b.
Grupo etario	Adultos.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	12 meses.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>El médico tratante debe acreditar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diagnóstico de EM realizado de acuerdo a los <i>Criterios Diagnósticos McDonald 2010</i> al inicio del tratamiento. ● Haber recibido interferón beta 1b bajo una técnica adecuada y con adherencia adecuada durante al menos 1 año. ● Síntomas neurológicos persistentes a la fecha. ● Evaluación basal con el EDSS ● Prueba de embarazo negativa. ● No tener antecedentes clínicos que sean motivo de contraindicación de fingolimod según lo establecido en el inserto del medicamento: síndrome de inmunodeficiencia, condiciones que eleven el riesgo de infecciones oportunistas, infecciones activas graves, procesos tumorales activos conocidos, alteración hepática grave (Child-Pugh clase C), condiciones que indiquen ritmo cardíaco alterado o antecedente de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento[†] con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> ● Monitoreo cardíaco durante las primeras 6 horas, después de la primera dosis de fingolimod. ● Continuidad del tratamiento (meses sin administración y motivo). ● Síntomas neurológicos nuevos. ● Persistencia de síntomas anteriores. ● Presencia de infecciones. ● EDSS (trimestral). ● Evaluación oftalmológica (anual).

	<ul style="list-style-type: none"> ● Hemograma completo (trimestral en el primer año, semestral a partir del segundo año). ● TGP/TGO (trimestral al primer año, semestral a partir del segundo año). ● Fecha de recaídas[‡] por año. ● Resonancia magnética de control (al 6to mes, primer año y segundo año de iniciar el tratamiento con fingolimod). ● Reacción adversa a fingolimod según informe de evaluación del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (previa notificación de sospecha de reacción adversa a fingolimod en hoja amarilla).
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Falla del tratamiento con fingolimod. <ul style="list-style-type: none"> ✓ No reducción de tasa de crisis desmielinizantes demostradas con actividad en RMN luego de 3 meses de iniciado el tratamiento con fingolimod. ✓ Progresión de carga lesional en estudio de RMN secuencia T2 luego de 3 meses de iniciado. ✓ Presencia de nuevos focos de captación de contraste luego de 4 meses de uso continuo. ✓ Progresión importante y sostenida de discapacidad con o sin crisis asociada. ✓ EDSS mayor o igual a 7. ✓ Cambio a forma progresiva de enfermedad: Esclerosis Múltiple secundaria progresiva. ● Reacción adversa inaceptable a fingolimod según informe de evaluación del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. ● Embarazo.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neurología de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

†El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información. Dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

‡Recaídas: Una recaída se define como la aparición aguda de signos y síntomas neurológicos (reportados por el paciente u objetivamente observados), por lo menos de 24 horas de evolución, en ausencia de fiebre, infección o retiro concomitante de corticoide. Que de preferencia estén confirmados con hallazgos de resonancia.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 1 de junio de 2020		
Estrategia	#1	Fingolimod Hydrochloride[Mesh] OR Fingolimod[tiab] OR Gilenya[tiab] OR Gilenia[tiab]	2940
	#2	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[Mesh] OR Relapsing Remitting[tiab] OR Acute Relapsing[tiab] OR RRMS[tiab] OR Relapsing Multiple[tiab]	12891
	#3	#1 AND #2	839

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 1 de junio de 2020		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	143
	#2	Fingolimod:ti,ab,kw	542
	#3	Gilenya:ti,ab,kw	39
	#4	Gilenia:ti,ab,kw	0
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	544
	#6	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	860
	#7	(Relapsing NEAR/1 Remitting):ti,ab,kw	3013
	#8	(Acute NEAR/1 Relapsing):ti,ab,kw	13
	#9	(Relapsing NEAR/1 Multiple):ti,ab,kw	569
	#10	RRMS:ti,ab,kw	1465
	#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3603
	#12	#5 AND #11	325

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 1 de junio de 2020		
Estrategia	#1	MH Fingolimod Hydrochloride OR Fingolimod OR Gilenya OR Gilenia [Words]	16