



INFORME TECNICO 2014-DIGEMID-DAUM-ETES/MINSA

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitante:	Equipo de Uso Racional de Medicamentos
Proceso:	Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Indicación específica:	Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante (EMRR) De uso restringido para pacientes críticos dado su patología y para mejorar su calidad de vida.
Institución que lo propone:	Hospital Nacional Arzobispo Loayza
Número de casos anuales:	6 - 10 pacientes

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI:	Fingolimod
Formulación propuesta para evaluación:	Fingolimod 0.5 mg capsula
Registro(s) Sanitario(s):	01 Registro Sanitario Vigente: GILENYA - Novartis
Alternativas en el PNUME	Metilprednisolona 500 mg Inyectable Azatioprina 50 mg tab

III. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

1. Esclerosis Múltiple-Definición-Epidemiología

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central auto inmune, inflamatorio y desmielinizante.¹ Su incidencia mundial se encuentra alrededor de 3.6/100,000 personas-año en mujeres y 2.0/100,000 personas-año en los hombres. Es la causa no traumática más común de discapacidad neurológica en pacientes jóvenes en Europa Occidental y América del Norte.²

1 Olek.M,Gonzales-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple esclerosis in adults. Uptodate 2014.

2 Gasperini C, Ruggieri S, Chiara M, Pozzilli C. Advances in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis – critical appraisal of fingolimod. Therapeutics and Clinical Risk Management 2013;9 73–85



La EM de acuerdo al curso de la enfermedad se puede presentar en las siguientes formas³:

- EM Recurrente-Remitente o EM Remitente Recidivante (EMRR) que se presenta en la mayoría de los pacientes con EM (80%) y se caracteriza por ataques recurrentes de afecciones neurológicas focales agudas o exacerbaciones de las existentes (recaídas), seguida de una recuperación progresiva parcial o completa (remisión) o con secuelas y con un déficit residual después de su recuperación. No existe una progresión de la enfermedad durante esta fase
- EM Primaria Progresiva (EMPP) se caracteriza por la progresión de la enfermedad desde el inicio. Se presenta con mesetas ocasionales que permite pequeñas mejoras temporales.
- EM secundaria progresiva (EMSP) se caracteriza por un curso inicial de la enfermedad Recurrente Remitente seguida de progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones de menor importancia y mesetas.
- EM Progresiva-Recidivante (EMPR) se caracteriza por la progresión de la enfermedad desde el inicio, con claras recaídas agudas, con o sin recuperación completa. En este periodo la progresión continúa entre brotes de enfermedad

Las afecciones de EMRR son multifocales y se manifiestan clínicamente en una gama de síntomas sensoriomotoras, cerebelosas, visuales, esfinterianas, cognitivas y neuropsiquiátricas. Después de 10-20 años, la mitad de estos pacientes desarrollan la fase secundaria progresiva (EMSP), en la cual no se presentan recaídas y se caracteriza por una aceleración de la discapacidad por acumulación de problemas neurológicos irreversibles⁴.

Una de las características de la EM es una alta variabilidad en el curso natural de la enfermedad mientras que en algunos pacientes a pesar de las recaídas, nunca experimentan discapacidad, en la mayoría se desarrolla en un grado e intervalo de tiempo variable. Las observaciones de Confavreux et al, el concepto de dos estadios en la progresión de la enfermedad (inflamación focal en estadio temprano y un segundo estadio con inflamación difusa y neurodegeneración), así como los datos recientes de Leray que confirman el tiempo para la acumulación de la discapacidad en EM, sugieren que una vez que se alcanza el umbral clínico de discapacidad irreversible, el avance es inevitable.⁵

La discapacidad por lo general aumenta en la fase progresiva crónica, incluso en ausencia de nuevas lesiones en las imágenes de resonancia magnética (IRM) mejoradas con contraste.⁶

La progresión de la enfermedad en EM se mide por el grado de discapacidad mediante varias escalas, siendo la Kurtzke Expanded Disability Status Scale

3 Olek.M, Gonzales-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple esclerosis in adults. Uptodate 2014

4 Gasperini C, Ruggieri S, Chiara M, Pozzilli C. Advances in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis – critical appraisal of fingolimod. Therapeutics and Clinical Risk Management 2013;9 73–85

5 Castrop F, Haslinger B, Hemmer B, and Buck D. Review of the pharmacoeconomics of early treatment of multiple sclerosis using interferon beta. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9: 1339–1349.

6 Castrop F, Haslinger B, Hemmer B, and Buck D. Review of the pharmacoeconomics of early treatment of multiple sclerosis using interferon beta. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9: 1339–1349.



(EDSS), la más usada y validada. La medida de la discapacidad mediante EDSS es frecuentemente un resultado clínico primario en los estudios clínicos de EM. Esta escala presenta un rango de 0 a 10 y los valores alcanzados indican los niveles de discapacidad (Anexo N°02)⁷.

2. Diagnóstico de EM

El diagnóstico de la EM es principalmente clínico, soportado por investigaciones que incluyen imágenes de resonancia magnética (IRM), evaluación cualitativa del líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados.⁸ El requisito básico del diagnóstico de EM es demostrar la diseminación de las lesiones en el sistema nervioso central en el tiempo y espacio, ya sea en base a los hallazgos clínicos por sí solos o en combinación con IRM. No existe hallazgo clínicos únicos para esta enfermedad, sin embargo algunos son altamente característicos (Anexo 03).⁹ La resonancia magnética (RM), es la prueba de elección para apoyar el diagnóstico clínico. Los criterios de McDonald (Anexo 04) incluyen hallazgos en las IRM y aspectos clínicos específicos necesarios para la demostración de la diseminación de la lesión en el tiempo y en el espacio¹⁰

3. Tratamiento

El tratamiento de EM varía dependiendo de la forma de presentación de la enfermedad, la mayor parte de la respuesta inmune ocurre en el curso temprano y la tasa de recidiva disminuye con el correr de la historia natural de la enfermedad, las etapas posteriores son generalmente menos inflamatorias y más degenerativas.¹¹

A pesar que la inmunopatogénesis de la EM es compleja y aún no está definida, se ha supuesto que la EMRR se caracteriza por una fuerte actividad inflamatoria. En base a esta afirmación el tratamiento en los últimos 3 decenios se ha centrado en estrategias anti-inflamatorias¹² y consiste generalmente¹³:

- En el manejo de los síntomas (brotos), que incluye la administración de glucocorticoides para las exacerbaciones agudas y
- En el uso de Medicamentos Modificadores de la Enfermedad (MME).

Los corticosteroides acortan la duración e intensidad del brote, en muchos casos, especialmente al inicio de la enfermedad; el efecto clínico es rápido. Aun no se ha demostrado un efecto definitivo sobre la discapacidad a largo plazo, sin embargo un estudio observacional sostiene que podrían tener un efecto protector. En este estudio los pacientes con EMRR, fueron seguidos durante 5 años, y recibieron tratamiento cada 4 meses con metilprednisolona 1 g/día, durante 5

7 Oregon State University OSU. Multiple Sclerosis (MS). Class update. March 2012. http://oregonstate.edu/pharmacy/drug_policy/sites/default/files/pages/dur_board/reviews/articles/2012_03_29_MSClassUpdate.pdf

8 Benjamin K-T Tsang and Richard Macdonell. Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis. Australian Family Physician Vol. 40, No. 12, December 2011

9 Olek M, Gonzalez-Scarano F, Dashe J. Diagnosis of multiple sclerosis in adults. UpToDate. This topic last updated: Aug 05, 2014

10 Olek M, Gonzalez-Scarano F, Dashe J. Diagnosis of multiple sclerosis in adults. UpToDate. This topic last updated: Aug 05, 2014

11 Olek M, Gonzalez-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple esclerosis in adults. Uptodate 2014

12 Gasperini C, Ruggieri S, Chiara M, Pozzilli C. Advances in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis – critical appraisal of fingolimod. Therapeutics and Clinical Risk Management 2013;9 73–85

13 Olek M, Gonzales-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple esclerosis in adults. Uptodate 2014



días y dosis oral descendente, los investigadores observaron que los pacientes tratados con metilprednisolona presentaron menos agujeros negros en T1, menor atrofia cerebral y menor progresión de la discapacidad, que los pacientes que recibían sólo tratamiento para los brotes.¹⁴

Los MME entre ellos los agentes inmunomoduladores, que incluyen interferones beta (IFN), glatiramer acetato (GA), natalizumab, fingolimod, y teriflunomida, han mostrado cierto beneficio en el tratamiento de pacientes con EMRR en relación a la disminución de la tasa de recaídas, reducción en la progresión de la discapacidad y la acumulación lenta de lesiones cerebrales observadas en las IRM. Sin embargo, el impacto de estas terapias sobre la progresión de la atrofia cerebral en EM todavía no está claro, ya que algunos estudios han reportado disminución con el tratamiento, mientras que otros no.¹⁵ Actualmente las Agencias Reguladoras de Medicamentos han aprobado nueve MME para el tratamiento de EMRR, con seis distintos mecanismos de acción. Todos tienen efectos secundarios, y ninguno cura la enfermedad.¹⁶ En la siguiente tabla se muestran los medicamentos empleados en el tratamiento de EM¹⁷

Table 1 Multiple sclerosis therapies

Drug name	Brand name	Route of administration	Schedule
Approved: first-line			
IFNβ1b	Betaseron, Extavia	SC	Every other day
IFNβ1a	Avonex	IM	Weekly
	Rebif	SC	Three days a week
Glatiramer acetate	Copaxone	SC	Daily
Fingolimod ^a	Gilenya	PO	Daily
Teriflunomide ^b	Aubagio	PO	Daily
Approved: second-line			
Natalizumab	Tysabri	IV	Monthly
Mitoxantrone	Novantrone	IV	Every three months (lifetime maximum limit)
Unapproved: off-label			
Azathioprine (purine antimetabolite)	Imuran	PO	Daily
Cladribine (purine antimetabolite)	Cladribine, Leustatin (IV)	SC, IV	Episodic
Cyclophosphamide (alkylating agent)	Cytoxan, Cyrevia	IV	Episodic; single high dose course over four days
Methotrexate (antifolate antimetabolite)	Rheumatrex, Trexall	PO, intrathecal, IV	Weekly (PO), episodic
Mycophenolate (purine antimetabolite)	Cellcept, Myfortic	PO	Daily
Glucocorticoids	Prednisone/Deltasone, Methylprednisolone/Solumedrol, Dexamethasone/Decadron	IV or PO	Episodic
Intravenous immunoglobulin	Gammagard, Gamunex, Privigen, Octagam, Carimune, Gamaplex, Flebogamma, Hizentra	IV or SC	Episodic
Plasma exchange/plasmapheresis	Plasma exchange/plasmapheresis	IV	Episodic
Anti-CD20 monoclonal	Rituximab/Rituxan (chimeric), Ofatumumab/Arzerra (human)	IV	Episodic
Anti-CD25 monoclonal	Daclizumab/Zenapax	IV or SC	Episodic
Anti-CD52 monoclonal ^c	Alemtuzumab/Lemtrada, Campath	IV	Annually
Unapproved: in development			
Anti-CD20 monoclonal	Ocrelizumab (humanized)	IV	Episodic
BG12 (fumarate ester)	Tecfidera	PO	Daily
Laquinimod (quinoline 3-carboximide)	Laquinimod	PO	Daily

IFN interferon, IM intramuscular, IV intravenous, PO oral, SC subcutaneous

^a Approved as a first-line agent in the United States and second-line in Europe

^b Approved in the United States

^c Recently restricted to oncology and transplant indications

14 Clara de Andrés. Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. REV NEUROL 2003; 36 (11): 1058-1064

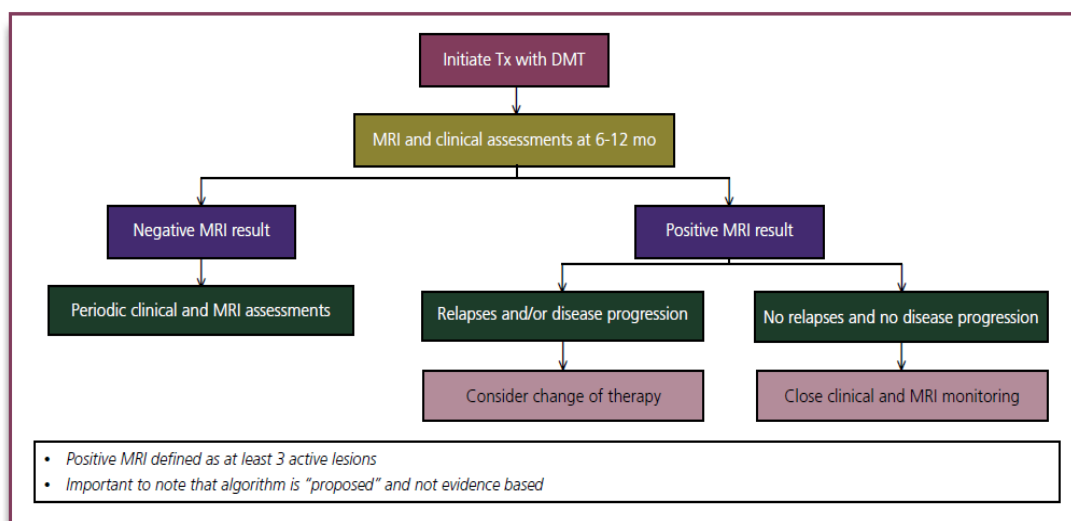
15 Olek M, Gonzales-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple sclerosis in adults. Uptodate 2014

16 Coyle P. Switching Therapies in Multiple Sclerosis. CNS Drugs (2013) 27:239-247

17 Coyle P. Switching Therapies in Multiple Sclerosis. CNS Drugs (2013) 27:239-247

Los interferones beta recombinante (IFNβs) son considerados el **estándar de oro** en la modificación del curso de la EM.¹⁸ El desarrollo de anticuerpos neutralizadores de los interferón beta puede conducir a una disminución de la eficacia de estos agentes. Sin embargo, el impacto a largo plazo de los anticuerpos neutralizantes en los resultados clínicos no se ha determinado completamente¹⁹

La variedad en la discapacidad y en el curso de la enfermedad de los pacientes con EM hace difícil la toma de decisión del tratamiento para cada paciente. Hay que considerar que los resultados en pacientes en la práctica clínica pueden diferir notablemente de los que han sido tratados en los ensayos clínicos.²⁰ A continuación se muestra un algoritmo de ayuda en el cuidado del paciente con EM.²¹



DMT: disease-modifying therapy.

Rio J et al. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:553-560.

Cuando un paciente no puede tolerar la terapia, o hay avance inaceptable en la actividad de la enfermedad, el enfoque más común es cambiar de Medicamentos. No existen pautas universales para cambiar la terapia.²²

Weinstock-Ramanathan han propuesto los siguientes enfoques para la respuesta parcial o subóptima a la terapia de los pacientes con EMRR; estas estrategias específicas no se dirigen a la etapa secundaria progresiva de la enfermedad.

- Aumento de la frecuencia de la terapia con IFN-beta
- Cambio de una categoría de terapia a otra
- Cambio de IFN a GA en pacientes con respuesta subóptima
- Cambio de IFN o GA a Natalizumab

18 Gasperini C, Ruggieri S, Chiara M, Pozzilli C. Advances in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis – critical appraisal of fingolimod. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013;9:73–85

19 Oregon State University OSU. Multiple Sclerosis (MS). Class update. March 2012. http://oregonstate.edu/pharmacy/drug_policy/sites/default/files/pages/dur_board/reviews/articles/2012_03_29_MSClassUpdate.pdf

20 Olek M, Gonzales-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple esclerosis in adults. Uptodate 2014

21 Peer View Institute for medical Education. UF. Continuing Medical. Education University Florida. General Indications for Switching Disease-Modifying Therapies in Patients With MS. Acceso a la pagina 12-09-14.

22 Coyle P. Switching Therapies in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* (2013) 27:239–247

- Cambio de IFN o GA a los agentes quimioterapéuticos

La siguiente tabla muestra un resumen de las indicaciones para los cambios de terapia con MME.²³

General Indications for Switching Disease-Modifying Therapies in Patients With MS

Indication for Switch	Category	Examples/Comments
Intolerable adverse events	Adverse reactions	Injection-site reactions, infusion reactions, infections
	Persistent symptoms	Flu-like symptoms, headache, nausea
	Significant and persistent laboratory abnormalities	Increased liver enzymes, low WBC
Detection of antibodies	JC virus–antibody positivity	Pertinent for natalizumab use
	Persistent neutralizing antibodies	Pertinent for natalizumab and IFN β (high-titer antibodies)
Unacceptable breakthrough disease activity	Clinical	Relapses, disability, cognitive status, transition to progressive disease
	Neuroimaging	Brain MRI, spinal cord MRI abnormalities

IFN: interferon.

Coyle PK. *CNS Drugs*. 2013;27:239-247.

En la base de datos de Medscape con relación al cambio de terapia por fracaso o toxicidad se establece lo siguiente:

- La mayoría de los grupos de consenso en todo el mundo apoyan la intervención terapéutica temprana en pacientes con un diagnóstico de la EMRR, ya sea con IFN-beta o GA.
- Las decisiones de tratamiento deben realizarse de acuerdo a las Guías Clínicas basadas en la evidencia; sin embargo, debido a que el proceso de la EM es complejo y heterogéneo, los regímenes individualizados pueden justificarse en algunos casos.
- Una nueva lesión T2 en IRM predice actividad de la enfermedad, una mala respuesta a la terapia y por lo tanto, la respuesta de la RM debe ser monitoreado anualmente, además de la evaluación clínica.
- Muchos pacientes con EM que reciben terapias activas experimentan recaídas o muestran un continuo deterioro neurológico, progresión de la discapacidad, nuevas lesiones observadas en resonancia magnética, y atrofia cerebral.
- Para estos pacientes, los estudios que examinan la seguridad y efectividad de cambiar a dosis más altas los regímenes terapéuticos u otras clases de fármacos, y a regímenes de combinación, han mostrado resultados contradictorios.²⁴

23 Peer View Institute for medical Education. UF. Continuing Medical. Education University Florida. General Indications for Switching Disease-Modifying Therapies in Patients With MS. Acceso a la pagina 12-09-14.

24 Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Switching Therapy in Multiple Sclerosis: Combination Therapies. Medscape pharmacists. Acceso a la información 11-09-14



4. Descripción de la tecnología

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo fingolimod fosfato.

A concentraciones nanomolares ínfimas fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, al SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos in vitro indican que fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores S1P de las células neurales.²⁵

Fingolimod es el primer medicamento de administración oral aprobado por las Agencias Reguladoras de medicamentos de la FDA y EMA para el tratamiento de EMRR. La EM es una enfermedad actualmente incurable, crónica, que requiere terapia con MME a largo plazo, por tal motivo los pacientes asumen el compromiso para continuarla de forma indefinida. En la actualidad los fármacos aprobados para el tratamiento de la EM se administran por vía subcutánea o intramuscular o por infusión intravenosa, estas vías de administración causan incomodidad y reacciones adversas relacionadas con la administración y están asociados al incumplimiento de la terapia por parte de los pacientes. En este contexto fingolimod surge como una alternativa de elección en la búsqueda de nuevos medicamentos que solucionen estos inconvenientes.²⁶

Fingolimod fue aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR de alta actividad por la FDA en el 2010 y por la Agencia Europea de Medicamentos en Noviembre 2011, sin embargo actualmente (2014) la autorización de marketing viene siendo reevaluada a la luz de las nuevas evidencias sobre los problemas de seguridad²⁷.

5. Indicaciones aprobadas

La Food and Drug Administration FDA ha aprobado a fingolimod para el *“tratamiento de pacientes con formas recidivantes de EM, para reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y para retrasar la acumulación de discapacidad física”*.

25 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Fingolimod Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto.

26 Gasperini C, Ruggieri S, Chiara M, Pozzilli C. Advances in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis – critical appraisal of fingolimod. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013;9 73–85

27 EMA/177651/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Fingolimod Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization.



Las Agencias Reguladoras de Medicamentos de los países de alta vigilancia Sanitaria: (**ARPAVS**) Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) de Francia han **aprobado a Fingolimod en monoterapia como segunda línea de tratamiento modificador del curso de la EMRR muy activa según la tabla adjunta.**

CUADRO DE INDICACIONES APROBADAS POR ARPAVS

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta. Estos pacientes pueden definirse como:
 - los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente **un año de tratamiento** por lo menos) de un interferón beta.
 - los que presentaron al menos un brote durante el año anterior mientras recibían la terapia, con al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión en la RM realizada con gadolinio.
 - los pacientes «no respondedores» pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidivas igual o mayor, o recidivas activas graves, en comparación con el año anterior.
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definidos
 - por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o
 - un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.²⁸

6. Dosificación

Las Agencias Reguladoras de Medicamentos de los países de Alta Vigilancia Sanitaria de la EMA, FDA, ANSM (Francia), AEMPS (España) han aprobado para el tratamiento de EMRR la dosis de una tableta de 0.5 mg diaria.

7. Recomendaciones para su uso

La reevaluación de fingolimod realizada por la EMA en el 2012 considera las siguientes recomendaciones para un uso seguro.²⁹

- No se recomienda la administración de fingolimod:

²⁸ Fingolimod Ficha Técnica Agencia Europea de Medicamentos. 2014.

²⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Fingolimod : conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo. Fecha de publicación: 20 de Abril de 2012.



- En pacientes que se encuentren en tratamiento con antiarrítmicos de clase la ó III.
 - En pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular en los que la aparición de bradicardia pueda empeorar su situación clínica (ej. bloqueos AV de 2º grado tipo Mobitz II, síndrome del seno enfermo, isquemia cardiaca, historia de bradicardia sintomática o síncope recurrentes). Si se considerase necesario iniciar tratamiento con fingolimod se deberá consultar con un cardiólogo.
 - En pacientes que sigan tratamiento con ciertos medicamentos con capacidad para provocar descensos de la frecuencia cardiaca (ej. beta bloqueantes, verapamilo, diltiazem, ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos, pilocarpina). Si se considerase necesario iniciar tratamiento con fingolimod se deberá consultar con un cardiólogo.
- A todos los pacientes a los que se les administre fingolimod por primera vez se les deberá:
 - Realizar un electrocardiograma antes de administrar la primera dosis y a las 6 horas de administrada ésta.
 - Medir la tensión arterial y la frecuencia cardiaca cada hora durante las 6 primeras horas, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.
 - Se recomienda prolongar el tiempo de monitorización más allá de las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod si:
 - Al final del periodo de las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento. En este caso la monitorización deberá prolongarse hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante un periodo de 2 horas.
 - Si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod se presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas, se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche:
 - Frecuencia cardiaca ≤ 45 lpm
 - Intervalo QTc ≥ 500 msec
 - Bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) procedió a modificar la ficha técnica de fingolimod para incluir toda información anteriormente mencionada y recomendar la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente³⁰. Las condiciones de prescripción y uso aprobado por la AEMPS para fingolimod son de uso exclusivamente hospitalario como se muestra en el siguiente cuadro³¹

30 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Fingolimod: conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo. Fecha de publicación: 20 de Abril de 2012.

31 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. CIMA: Centro de Información online de Medicamentos. Fecha de Acceso a la página web 05-09-14.



Bienvenidos | Benvinguts | Ongi etorri | Benvìdidos | Welcome

Buscar

Mapa Web | Contactar | Enlaces

La AEMPS Medicamentos de uso humano Medicamentos veterinarios Productos sanitarios Cosméticos e higiene Industria

Presentación Acceso a la aplicación Búsqueda por descripción clínica Nomenclátor de prescripción Registro de medicamentos Glosario

Inicio » Medicamentos de uso humano

Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA

Resultado de la Búsqueda. Criterios: FINGOLIMOD

Datos administrativos de identificación del medicamento. Para acceder al detalle de los distintos formatos, pulse sobre el nombre del medicamento.

Se encontro una fila.

Medicamento	Principios Activos	Laboratorio titular	Estado del medicamento	Condiciones de Prescripción y Uso	Estado comercialización	Información del Medicamento
GILENYA 0,5 mg CAPSULAS DURAS - N.R.: 11677005	FINGOLIMOD	Novartis Europharm Ltd.	Autorizado	Uso Hospitalario	Comercializado	

Se encontro una fila.

Exportar resultados a: CSV Excel XML

Para reportar incidencias informáticas relativas a CIMA (No se atenderán consultas médicas) envíe un correo a sugerencias_FT@aemps.es.

Visite <http://www.aemps.gob.es/informa/info-atencion-ciudadano/home.htm> para otras direcciones de correo de la AEMPS.

Aplicación para dispositivos móviles de la AEMPS con información de medicamentos de uso humano

© Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Guía de navegación | Aviso legal | Accesibilidad

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 05/03/2014

Accueil | Glossaire | Contenu | Téléchargement | Aide

Documents de référence disponibles : [Aucun]

Extrait - Liste des documents de référence

CIS : 6 072 859 7

- **Dénomination de la spécialité**
GILENYA 0,5 mg, gélule
- **Composition en substances actives**
 - Gélule *Composition pour une gélule*
 - > fingolimod 0,5 mg
 - sous forme de : chlorhydrate de fingolimod 0,56 mg
- **Titulaire(s) de l'autorisation**
 - NOVARTIS EUROPHARM LTD Depuis le : 17/03/2011
- **Données administratives**
Date de l'autorisation : 17/03/2011 **Procédure centralisée - Site de l'EMA**
Statut de l'autorisation : VALIDE
- **Conditions de prescription et de délivrance**
 - liste I
 - médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
 - première administration en milieu hospitalier
 - prescription initiale hospitalière semestrielle
 - prescription réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE
- **Présentations**
 - 417 785-3 ou 34009 417 785 3 7
7 plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 1 gélule(s)
> Déclaration de commercialisation : 19/12/2011
 - 417 787-6 ou 34009 417 787 6 6
plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s)
> Déclaration de commercialisation : 13/07/2011

Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique



La Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios ANSM³² (Francia) ha establecido las siguientes condiciones de prescripción y dispensación

- Medicamentos que requieren un control especial durante el tratamiento
- La primera administración se debe realizar en los hospitales
- La prescripción del semestre inicial es hospitalaria
- Prescripción solo por los especialistas y los servicios Neurología

8. Referencias en Guías Clínicas

- **National Institute for health and Care Excellence (NICE).**³³

En la Guía "*Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis*", se recomienda Fingolimod como una opción para el tratamiento de EMRRE activa solo si:

- La enfermedad se presenta sin cambios o con tasa de recaídas incrementadas o recaídas severas comparadas con el año anterior a pesar del tratamiento con beta interferón y
 - El fabricante de fingolimod proporciona la cuota de descuento como parte del plan de acceso de los pacientes.
- No se encontraron recomendaciones del uso de fingolimod en EMRR en otras Guías basadas en evidencia como SING y otras (en la base de datos de Tripdatabase para las Guías de Práctica Clínica por países se encontró la siguiente información: Australia 1: No referente a recomendaciones de Fingolimod, Canada 0, UK 0, USA 4: En base a la Guía NICE, otras 0).³⁴.

- **Grupo de trabajo de la Federación de Sociedades Europeas Neurológicas (EFNS)**³⁵

En el 2011, el EFNS realizó una revisión de la literatura con el objetivo de evaluar el tratamiento de las recaídas en EM en relación a los siguientes aspectos: mejorar la velocidad de la recuperación; influir en la recuperación largo plazo; influir subsecuentemente en la actividad de la enfermedad y efectos secundarios significativos. Luego del análisis de la evidencia la EFNS estableció las siguientes recomendaciones:

- Existe evidencia consistente en varios estudios de clase I y meta-análisis para un efecto benéfico del tratamiento con glucocorticoides en las recaídas de EM. El tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa u oral en una dosis de al menos 500 mg al día durante 5 días deben ser considerados para el tratamiento de las recaídas (nivel A).
- El tratamiento con la administración i.v. de metilprednisolona (1 g una vez al día durante 3 días con una reducción de la dosis oral) puede ser considerado para el tratamiento de la neuritis óptica aguda (Nivel B).
- El Tratamiento con metilprednisolona iv (1 g una vez al día durante 3 días) se debe considerar como un tratamiento alternativo.

32 Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ANSM. Fingolimod. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Fecha de Acceso a la página web 05-09-14

33 National Institute for health and Care Excellence NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisals [TA254] Published date: April 2012

34 Tripdata base. Fecha de Acceso a la página 05-09-14. Término de búsqueda "relapsing remitting multiple sclerosis AND fingolimod".

35 Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, and et al. Acute relapses of multiple sclerosis. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. 2011 Blackwell Publishing Ltd.

- **Prescriber (2011)**³⁶

En una evaluación realizada de los estudios pivotaes para la autorización de comercialización de fingolimod se estableció la siguiente recomendación:

En base a la modesta ganancia en la eficacia en comparación con interferón beta (basado en evidencia de baja calidad) y los principales efectos adversos de fingolimod, es mejor seguir utilizando interferón beta para el tratamiento inicial de EMRR, y reservar fingolimod para su uso en los ensayos clínicos en los que los pacientes son monitoreados estrechamente.

- **Australian Family Physician (2011)**³⁷

En un resumen sobre el diagnóstico, manejo y pronóstico de EM sostiene lo siguiente

- Los MME de primera línea en EMRR incluyen: interferón-β y glatiramer.
- El tratamiento de primera línea para las recaídas suele ser metilprednisolona intravenosa durante 3 días.

- **Uptodate (2014)**³⁸

Para el tratamiento de EMRR se establece las siguientes recomendaciones:

- No hay Guías de consenso sobre la terapia con MME, con la excepción de que mitoxantrona debe reservarse para los pacientes con la enfermedad de evolución rápida que han fracasado otras terapias.
- Después de hacer un diagnóstico de EM definida, se recomienda presentar al paciente los datos en forma resumida y discutir los riesgos y beneficios de cada tratamiento. Uno de los puntos más importantes es recordar al paciente que estas terapias retrasan la enfermedad, pero no se detiene o hacen que el paciente se sienta mejor.
- Se recomienda que los pacientes recién diagnosticados con EMRR inicien tratamiento con uno de los siguientes MME:
 - Interferón beta-1a : 30 mcg por vía i.m. una vez por semana
 - Acetato de glatiramer: 20 mg diarios por vía subcutánea
 - Interferón beta-1b: 0,25 mg (1 ml) por vía subcutánea en días alternos
 - El interferón beta-1a 22 o 44 mcg: por vía subcutánea tres veces a la semana
 - Dimetil fumarato cápsulas de 120 de mg liberación prolongada dos veces al día durante una semana, luego 240 mg dos veces al día
 - Teriflunomida comprimido (7 o 14 mg) una vez al día
- Con base en la experiencia clínica, los datos clínicos disponibles, formación de anticuerpos neutralizantes, perfil de efectos secundarios, la vía de administración, y los datos de resonancia magnética, se recomienda:
 - Interferón beta-1a o acetato de glatiramer como agentes de primera elección para los pacientes con EMRR, dependiendo del estilo de vida y los datos de laboratorio del paciente.
 - Estos medicamentos se suelen continuar por tiempo indefinido, a menos que no se toleren los efectos secundarios o fallen en términos de

³⁶ Pubmed. Fecha de acceso a la página 08-09-14. Fingolimod. Prescriber Int. 2011 Jul-Aug; 20(118):173-4, 176-7.

³⁷ Benjamin K-T Tsang and Richard Macdonell. Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis. Australian Family Physician Vol. 40, No. 12, December 2011

³⁸ Olek.M, Gonzales-Scarano F, Dashe J. Treatment of relapsing remitting multiple sclerosis in adults. Uptodate 2014



respuesta, después de lo cual el uso de otro medicamento puede ser considerado.

- Para los pacientes con EMRR altamente activa que tienen una mala respuesta a los dos interferones beta y acetato de glatiramer, o la intolerancia de estos inmunomoduladores, se sugiere adicionar metilprednisolona intravenosa en bolo mensual o tratamiento con natalizumab. Sin embargo, la terapia con natalizumab se asocia con un riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

9. Facilidades necesarias para el tratamiento y monitorización

Los pacientes que reciben fingolimod deben ser monitorizados debido al potencial de efectos adversos cardiovasculares e infecciosos que presenta este fármaco, en España y Francia se autoriza su uso bajo hospitalización del paciente. En Francia se ha establecido la hospitalización durante los primeros 6 meses de tratamiento.³⁹

IV. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA /EFECTIVIDAD

Para realizar la búsqueda sistemática de estudios comparativos que sustente la eficacia y seguridad de Fingolimod en el tratamiento de EMRR, se ha consultado la base de datos de Uptodate, Dynamed, Best practice, Tripdatabase, Cochrane y Pubmed. Los términos de búsqueda fueron: “*relapsing remitting multiple sclerosis AND fingolimod*”, “*fingolimod*”, “*multiple sclerosis*”. En la búsqueda se incluyeron estudios publicados del 01/01/2004 al 31/08/2014. La información seleccionada para el presente informe es la siguiente:

1. Base de datos de Cochrane

Se ha encontrado tres estudios: Una Revisión sistemática de Graziella et al, (2014) y dos metanálisis de comparaciones indirectas realizadas por Zintzaras et al y Roskell et al. (2012).

La Revisión Sistemática de Graziella et al, se realizó con la finalidad de estimar la eficacia relativa y la aceptabilidad de interferón β -1b (IFN β -1b), interferón beta-1a (IFN β -1a), acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, inmunoglobulinas intravenosa y corticoides a largo plazo versus placebo u otro agente activo en los pacientes con EM; y además proporcionar un ranking de tratamientos en función de su eficacia y equilibrio entre riesgo y beneficio. La conclusión de los investigadores fue la siguiente:

- Nuestra revisión proporcionará alguna orientación a los médicos y pacientes.
- Sobre la base de pruebas de alta calidad, natalizumab y IFN β -1a son superiores a todos los otros tratamientos para la prevención de las recaídas clínicas en EMRR en el corto plazo (24 meses) en comparación con placebo.
- Pruebas de calidad moderada apoyan un efecto protector de natalizumab e IFN β -1a en la progresión de la discapacidad en EMRR en el corto plazo en comparación con el placebo. Estos tratamientos están asociados con eventos

39 Fichas técnicas de Autorización comercialización del Producto España, Francia.

adversos graves a largo plazo y su relación beneficio-riesgo podría ser desfavorables.

- IFN β -1b y mitoxantrona probablemente disminuyen las Odds de recaídas en comparación con placebo (calidad de evidencia moderada).
- El balance beneficio-riesgo con azatioprina en pacientes con EMRR es incierto, sin embargo este medicamento podría ser eficaz en la disminución las Odds de las recaídas y progresión de la discapacidad en más de 24 a 36 meses, en comparación con el placebo.
- La falta de datos de eficacia convincente muestra que IFN β -1a, inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida y esteroides a largo plazo tienen una relación beneficio-riesgo desfavorable en EMRR.
- Ninguno de los tratamientos incluidos son eficaces en la disminución de la progresión de la discapacidad en pacientes con EM progresiva. Es importante considerar que los efectos clínicos de todos estos tratamientos más allá de dos años son inciertos, un punto relevante para una enfermedad de 30 a 40 años de duración. Comparaciones directas cabeza a cabeza entre natalizumab y IFN β -1a o entre la azatioprina y IFN β -1a deben ser de máxima prioridad en la investigación y el seguimiento de las cohortes del estudio debe ser obligatorio.

El metanálisis Zintzaras et al⁴⁰, se realizó con el objetivo de investigar la efectividad de los tratamientos de EM. Los autores concluyeron que algunos tratamientos pueden tener mayor eficacia en el tratamiento EM que placebo o interferón beta-1b (250 μ g). Los resultados deben ser interpretados con cautela debido a la utilización de comparaciones indirectas de los tratamientos. El CRD al evaluar este Metaanálisis encontró que el natalizumab (300 mg) y fingolimod (0,5 mg) fueron mejores que el placebo, y alemtuzumab puede ser mejor que el interferón beta-1b (250 μ g) en el tratamiento de la esclerosis múltiple. La revisión fue bien realizada y los resultados pueden ser confiables, sin embargo comparaciones indirectas de los tratamientos nos indica que los resultados deben interpretarse con cierta cautela.

El Metanálisis Roskell et al,⁴¹ comparo las tasas de recaídas anuales después del tratamiento con interferón beta, acetato de glatiramer y fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple. Los autores concluyeron que el tratamiento con fingolimod se asoció con una reducción significativa en la recaída cuando se utiliza como tratamiento de primera línea en pacientes con EMRR en comparación con el interferón beta y acetato de glatiramer. Una evaluación del CRD de este estudio afirmo lo siguiente:

Esta revisión encontró que el tratamiento con fingolimod como terapia de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple se asoció con una disminución significativa en las tasas de recaída en comparación con el interferón beta y acetato de glatiramer. Los autores reconocieron las limitaciones de la revisión debido a la variación de las definiciones de recaída entre los ensayos y el uso de las comparaciones indirectas para proporcionar estimaciones de la eficacia. El estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals (fabricante de fingolimod).

40 ZintzarasE, DoxaniC, MprotsisT, SchmidCH, HadjigeorgiouGM, Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics* 2012; 34(4):857-869.e9.

41 RoskellINS, ZimovetzEA, RycroftCE, EckertBJ, TyasDA, Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Current Medical Research and Opinion* 2012; 28(5):767-780.

Las prudentes conclusiones de los autores reflejan la evidencia presentada y es probable que sean confiables.

2. Estudios Pivótales

La Evidencia que sustentó la autorización de Marketing de fingolimod se basó en dos estudios pivótales doble ciego, controlados TRANSFORMS (contra Interferón Beta1a) y FREEDOMS (contra placebo) que fueron realizados con un seguimiento de 12 meses (1292 pacientes) y de 24 meses (1272 pacientes) respectivamente. Las características basales en ambos estudios fueron coherentes con una población de pacientes con EMRR clínicamente activa. El promedio de recaídas en el año anterior al tratamiento con fingolimod fue de 1,5 en ambos estudios, y en los dos años anteriores al estudio fue de 2,3 y 2,1 en TRANSFORMS y FREEDOMS, respectivamente. Las puntuaciones medias en la EDSS fueron de 2.2 y 2.4 y las proporciones de pacientes que habían recibido tratamiento previo con MME fueron 57 % y 41 % en TRANSFORMS y FREEDOMS, respectivamente. El criterio de valoración de la eficacia (variable principal de respuesta) en ambos estudios fue la tasa anualizada de recaídas (TAR), definido como el número de recidivas confirmadas por año, analizada por intención de tratar (ITT). Los resultados de fingolimod son reportados solo para la presentación autorizada (0.5 mg un vez al día).

Los resultados del estudio TRANSFORMS permitieron observar que en los pacientes tratados con fingolimod durante 12 meses

- Se redujo la TAR más significativamente que en los pacientes tratados con Interferón Beta1a 0.16 (IC al 95% 0.12 - 0.21) versus 0.33 (IC al 95% 0.26 - 0.42) respectivamente $p < 0.001$
- Presentaban un promedio más bajo de nuevas lesiones hipertensas ampliadas en los potenciales T2 con valores de 1.7 versus 2.6 respectivamente.
- No presentaron diferencias significativas en la progresión de la discapacidad en comparación con los pacientes que recibieron Interferón Beta 1 a : 94% (IC al 95% 92-96%) versus 92% (IC al 95% 89-95%) y no se confirmó progresión de la discapacidad definida como 1 .0 punto de incremento en la EDSS score (0.5-punto incremento para EDSS basal score ≥ 5.5), confirmado 3 meses más tarde en ausencia de recaída

En el estudio FREEDOMS se observó

- Una TAR de 0,18 (IC del 95 % 0,15 - 0,22) para los pacientes que recibieron fingolimod y 0,40 (IC del 95%: 0,34 a 0,47) para los que recibieron placebo, una reducción relativa significativa de 54 %. La tasa de recaída con fingolimod se redujo significativamente, independientemente del uso previo MME
- Fingolimod reduce el riesgo de progresión de la discapacidad (variable secundaria de valoración) en 24 meses en comparación con el placebo (Hazard Ratio 0.70 [IC del 95 %: 0,52 hasta 0,96]. La probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad (confirmado después de 3 meses) fue del 18% para el Fingolimod y 24% para placebo.



El Scottish Medicines Consortium al evaluar fingolimod para el uso en el sistema de salud de Escocia (NHS) sostiene lo siguiente:

- En el estudio pivotal TRANSFORMS fingolimod disminuyó la TAR significativamente, sin embargo las diferencias no fueron significativas entre los fármacos en el riesgo de progresión de la discapacidad, variable de relevancia clínica para estos pacientes con Esclerosis Múltiple además el estudio no fue diseñado para esta evaluación.
- Los datos comparativos solo son disponibles por 12 meses, siendo el tiempo de seguimiento muy corto para esta afección que es de por vida.
- El estudio no informa de la proporción de pacientes que habían tenido inadecuada respuesta previa al uso de interferón beta o algún otro tratamiento modificador de la enfermedad.
- El estudio no reporta el número de pacientes con respuestas sub-óptimas previo al uso del comparador (interferón Beta1), tal vez habría sido más apropiado conocer esta información para permitir randomizar alguno de los pacientes a otro beta interferón que continuar con uno en el cual las respuestas son sub óptimas. No se conoce si la eficacia de beta interferón usado como comparador en el estudio TRANSFORMS puede ser confiable para ser extrapolado a una población relevante de pacientes.⁴²

Prescribir⁴³ al evaluar los estudios pivotaes que sustentaron la eficacia y seguridad de fingolimod en EMRR para su autorización de comercialización sostuvo lo siguiente:

La evaluación clínica inicial está basado en 2 ensayos uno comparativo con interferón beta-1a en el que se observó: que fingolimod 0.5 mg tratamiento oral administrado diariamente, modestamente prolonga el intervalo entre exacerbaciones en comparación con las inyecciones intramusculares semanales de interferón beta-1a: aproximadamente impidió una exacerbación cada 6 años. No se observó ningún efecto tangible sobre la progresión de la discapacidad. El segundo ensayo fue un estudio controlado con placebo, doble ciego que duró 2 años, también mostró una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia anual de exacerbaciones. No había evidencia firme de que fingolimod presentó un efecto tangible sobre la progresión de la discapacidad. Una comparación indirecta sugiere que el impacto de fingolimod sobre las exacerbaciones es más o menos similar a la de la cladribina, otro inmunosupresor oral que recibió un dictamen negativo en la Agencia Europea de Medicamentos.

3. Estudio de extensión

Calabresi P et al, realizaron un estudio controlado con placebo, doble ciego de fase III (FREEDOMS II) en EE.UU. Los primeros pacientes fueron enrolados el 30 de Junio del 2006 y la última evaluación fue completada el 24 de Junio del 2011. Los pacientes elegibles de edades entre 18-55 años con EMRR fueron asignados aleatoriamente para recibir fingolimod 0.5 mg, fingolimod 1.25 mg, o placebo por vía oral una vez al día (1: 1: 1). El 12 de Nov de 2009, después de una revisión

42 Scottish Medicines Consortium (NHS). Resubmission Fingolimod. Septiembre 2012

43 Pubmed. Fecha de acceso a la página 08-09-14. Fingolimod. Prescrire Int. 2011 Jul-Aug; 20(118):173-4, 176-7.



de los datos de otros estudios de fase III (FREEDOMS y TRANSFORMS) y la recomendación de la monitorización de seguridad (infecciones y edema macular) todos los pacientes asignados al fingolimod 1.25 mg fueron cambiados a la dosis 0.5 mg, sin embargo en el análisis de los resultados primarios se consideraron en el grupo de 1.25 mg. El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de recaída en el mes 24, analizada por intención de tratar. Los objetivos secundarios incluyeron el porcentaje de cambio de volumen cerebral (PBVC) y la confirmación del tiempo de la progresión de la discapacidad a los 3 meses desde la línea basal. Los resultados fueron los siguientes:

- La tasa anual media de recaídas era 0.40 (IC del 95%:0.34-0.48) en los pacientes que recibieron placebo y 0.21 (0.17-0.25) en los pacientes que recibieron fingolimod 0.5 mg. La razón de tasas fue de 0.52 (IC 95% 0.40-0.66, $p < 0.0001$), correspondiente a una reducción del 48% con fingolimod 0.5 mg versus placebo.
- La PBVC media fue de -0.86 (SD 1.22) para fingolimod 0.5 mg frente a -1.28 (1.50) para placebo (diferencia -0.41, IC 95% -0.62 a -0.20, $p=0.0002$). No se registró diferencias estadísticamente significativa entre los grupos en la confirmación de la progresión de la discapacidad (tasa de riesgo 0.83 con fingolimod 0.5 mg frente a placebo, IC 95% 0.61-1.12, $p = 0.227$).

Los investigadores con respecto a los resultados de este estudio sostiene lo siguiente: Nuestros hallazgos amplían el conocimiento del perfil de seguridad de fingolimod y refuerzan la evidencia de sus efectos beneficiosos sobre las tasas de recaída en pacientes con EMRR. No observamos ningún efecto de fingolimod en la progresión de la discapacidad.⁴⁴

4. Revisión narrativa

En una revisión narrativa realizada por Gisa (Alemania 2013) sobre las terapias orales para el tratamiento de EMRR establece la siguiente conclusión:

Los tratamientos orales anuncian una nueva era en el tratamiento de la EM, permiten una extensión de terapias individualizadas y abren nuevos desafíos. Debido a que aún están en curso muchos estudios y los perfiles de seguridad no están completamente desarrollados, no es posible establecer recomendaciones fundamentales. Se espera mayor información y comparaciones de la eficacia a largo plazo de los nuevos fármacos orales con los tratamientos que están establecidos.⁴⁵

V. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

1. Informes de seguridad la EMA:

En Enero del 2012 luego que Fingolimod fuera aprobado para su comercialización por la EMA en Europa, se le relacionó con muertes por problemas cardiovasculares, que obligo a esta Agencia realizar una reevaluación

44 Calabresi P, Wilhelm E, Goodin D, Jeffery D, Rammohan k et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial . Lancet Neurol 2014 Published Online March 28, 2014.

45 Gisa J. Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: an overview of merits and culprits



del riesgo /beneficio de fingolimod. El comité evaluador de medicamentos para uso Humano (CHMP por sus siglas en Ingles) revisó toda la información disponible procedente de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas, incluyendo 15 casos de pacientes que fallecieron (de forma súbita o inexplicada) mientras se encontraban en tratamiento con fingolimod. El comité observó que la mayor parte de los fallecimientos y de los eventos cardiovasculares notificados se presentaron en pacientes que se encontraban en tratamiento concomitante con otros medicamentos o que ya presentaban una historia previa de patología cardiovascular. Asimismo se observó que la disminución de la frecuencia cardiaca que produce fingolimod tiene su efecto máximo, en la mayor parte de los pacientes, durante las primeras 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis y que este efecto puede ser revertido tras la administración de atropina o isoprenalina. El comité concluyó que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable para la indicación actualmente establecida, sin embargo recomendó prevenir el posible riesgo cardiovascular tomando en cuenta las nuevas advertencias⁴⁶.

En el 2014 el informe periódico de seguridad para Fingolimod de The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) EMA, concluyo que a la vista de los datos disponibles en relación con la infección diseminada por herpes, interacción con carbamazepina, con potentes inductores del CYP450 y los casos de sobredosis, se justificaban realizar cambios en la información del producto. El CHMP estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas hechas por el PRAC⁴⁷.

2. Reportes de Reacciones adversas de las Agencias reguladoras de Medicamentos

En la Ficha Técnica de aprobación del Producto Fingolimod por la EMA se reporta:

- Los efectos adversos más frecuentes de fingolimod (observados en más de un paciente de cada 10) son infecciones gripales, sinusitis (inflamación de los senos nasales), dolor de cabeza, tos, diarrea, dolor de espalda y elevación de las enzimas hepáticas. Los efectos adversos más graves son infecciones, edema macular (inflamación de la mácula, la parte central de la retina en la zona posterior del ojo) y bloqueo aurícula ventricular transitorio (un tipo de trastorno del ritmo cardíaco) al inicio del tratamiento.⁴⁸
- Fingolimod no se debe administrar a pacientes con riesgo de infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado ni a pacientes que tengan una infección grave activa o una infección prolongada activa como hepatitis, cáncer (a excepción de un tipo de cáncer de piel llamado «carcinoma basocelular») o problemas hepáticos graves. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras toman fingolimod y durante dos meses después de terminar el tratamiento.⁴⁹

46 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Fingolimod : conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo. Fecha de publicación: 20 de Abril de 2012.

47 EMA/177651/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Fingolimod Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization.

48 European Medicines Agency. Fingolimod. Resumen del EPAR para el público general. EMA/267285/2014 EMEA/H/C/002202. Fecha de la última actualización del presente resumen: 05-2014.

49 European Medicines Agency. Fingolimod. Resumen del EPAR para el público general. EMA/267285/2014 EMEA/H/C/002202. Fecha de la última actualización del presente resumen: 05-2014.



- Se sabe que fingolimod disminuye la frecuencia cardiaca al inicio del tratamiento. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Fingolimod en personas que tomen medicamentos contra la arritmia (medicamentos que restablecen el ritmo cardiaco normal) y en personas que tomen algunos medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca. Tampoco se recomienda Fingolimod en pacientes con algunas enfermedades cardiovasculares o con historial de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares (problemas de irrigación sanguínea al cerebro).⁵⁰
- La EMA ha adoptado las siguientes medidas para garantizar el uso seguro de Fingolimod:
 - Se ha elaborado un plan de gestión de riesgos para garantizar que fingolimod se administre de la forma más segura posible. Basándose en este plan, se ha incluido en el Resumen de las Características del Producto y el prospecto de fingolimod la información sobre seguridad que incluye las precauciones pertinentes que deben tomar los profesionales sanitarios y los pacientes.
 - La empresa que fabrica fingolimod se asegurará de que todos los médicos que tengan pensado recetar fingolimod reciban documentación informativa que contenga información importante sobre seguridad, incluida una lista de comprobación de los riesgos de fingolimod y las situaciones en las que no está recomendado su uso. La lista de comprobación contendrá asimismo:
 - Información sobre las pruebas y los controles que se deben hacer a los pacientes antes y después de reiniciarse el tratamiento con fingolimod.
 - La documentación incluirá además información sobre el registro que creará la empresa para recopilar datos sobre los niños nacidos de mujeres tratadas con fingolimod, así como una tarjeta de recordatorio para los pacientes con información importante sobre seguridad para los pacientes.⁵¹

En el Resumen de las Características del Producto de la Agencia de Reguladora de medicamentos de MHRA se describen las siguientes las reacciones adversas

- Infecciones: En estudios clínicos de EM la tasa global de infecciones (65,1%) a la dosis de 0,5 mg fue similar al placebo. Sin embargo, las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis, en menor grado infección por herpes y neumonía fueron más comunes en los pacientes tratados con Fingolimod. Algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, se han notificado aún a la dosis de 0,5 mg.
- Edema macular: En los estudios clínicos de EM la incidencia de edema macular fue de 0,5% en los pacientes tratados con fingolimod a la dosis recomendada de 0,5 mg y 1,1% de los pacientes tratados con la dosis más alta de 1,25 mg. La mayoría de los casos se produjo dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros estaban asintomáticos y diagnosticados en el examen oftalmológico de rutina. El edema macular generalmente mejoró o se resolvió espontáneamente tras la interrupción del

50 European Medicines Agency. Fingolimod. Resumen del EPAR para el público general. EMA/267285/2014 EMEA/H/C/002202. Fecha de la última actualización del presente resumen: 05-2014.

51 European Medicines Agency. Fingolimod. Resumen del EPAR para el público general. EMA/267285/2014 EMEA/H/C/002202. Fecha de la última actualización del presente resumen: 05-2014.

tratamiento con fingolimod. El riesgo de recurrencia después de la re-exposición no ha sido evaluado. La incidencia de edema macular se incrementa en pacientes con EM con una historia de uveítis (17% frente a 0,6% sin historia de uveítis). Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con EM y diabetes mellitus, una enfermedad que se asocia con un mayor riesgo de edema macular. En estudios clínicos de trasplante renal en los que se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, la terapia con fingolimod 2,5 mg y 5 mg aumentó 2 veces la incidencia de edema macular.

- **Bradiarritmia:** Al inicio del tratamiento con fingolimod se presenta una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca que puede estar asociada con retrasos en la conducción atrioventricular. En varios estudios clínicos de EM la disminución máxima de la frecuencia cardíaca se observó dentro de las 6 horas después del inicio del tratamiento, con un descenso en la frecuencia cardíaca media de 12 a 13 latidos por minuto para fingolimod 0,5 mg. La frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto se observa raramente en los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg. La frecuencia cardíaca media volvió al valor basal dentro de 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática, pero algunos pacientes experimentaron síntomas de leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareos, fatiga y / o palpitaciones, que se resolvieron dentro de las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento.
- **Bloqueo auriculoventricular:** En estudios clínicos de EM después del inicio del tratamiento se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG) en el 4,7% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes tratados con interferón beta-1a intramuscular y en el 1,6% de los pacientes en el grupo placebo. El bloqueo auriculoventricular de segundo grado se detectó en menos de 0,2% de los pacientes en fingolimod 0,5 mg. En la post-comercialización, durante el período de monitoreo de seis hora después de la primera dosis de fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV completo, transitorios de resolución espontánea. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las alteraciones de la conducción observados tanto en los ensayos clínicos y post-comercialización fueron típicamente transitorios, asintomáticos y resuelto dentro de las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes no requieren intervención médica, un paciente en tratamiento con fingolimod 0,5 mg recibió isoprenalina para tratamiento asintomático de bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz I. En la post-comercialización, se reportaron casos aislados de eventos adversos de inicio retardado, que incluyeron asístole transitoria y muerte inexplicable, producidas dentro de las 24 horas de la primera dosis. Estos casos han sido confundidos con la medicación concomitante y/o la enfermedad pre-existente, sin embargo la relación de estos eventos con fingolimod es incierto.
- **Presión arterial:** En varios estudios clínicos de EM fingolimod 0,5 mg se asoció con un aumento promedio de aproximadamente 3 mmHg en la presión sistólica y aproximadamente 1 mmHg en la presión diastólica, que se manifiesto aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento se mantuvo con el tratamiento continuo. La hipertensión se reportó en el 6,5% de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg y en el 3,3% de los pacientes tratados con placebo. En la post-comercialización, se



han reportado casos de hipertensión en el primer mes del inicio del tratamiento, incluso desde el primer día, que puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o la interrupción del tratamiento con Fingolimod.

- **Función hepática:** El aumento de las enzimas hepáticas se ha reportado en pacientes con EM tratados con fingolimod. En los estudios clínicos, con fingolimod 0,5 mg, se reportaron una elevación asintomática en los niveles séricos de la enzima alanina transferasa (ALT), ≥ 3 veces el valor superior de la normalidad en el 8,0% de los pacientes y ≥ 5 veces el valor superior de la normalidad en el 1,8% de los pacientes. La reexposición en algunos pacientes, resulto en la recurrencia de la elevación de las transaminasas hepáticas estableciéndose la relación de causalidad con fingolimod. En los estudios clínicos, se reportaron elevaciones de las transaminasas en cualquier momento durante el tratamiento, aunque la mayoría de ellas se produjo durante los 12 primeros meses. Los niveles de ALT se normalizaron aproximadamente 2 meses después de suspender el tratamiento con fingolimod.
- **Trastornos del sistema nervioso:** En los estudios clínicos se reportaron eventos raros que afectaron el sistema nervioso en los pacientes tratados con dosis más altas de fingolimod (1,25 o 5,0 mg), incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos así como trastornos neurológicos atípicos, parecidos a encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM).
- **Trastornos vasculares:** Se han presentado casos raros de enfermedad arterial periférica oclusiva en pacientes tratados con fingolimod en dosis más altas (1,25 mg).
- **Sistema respiratorio:** Durante el primer mes del tratamiento con fingolimod se observó leve reducción de los valores del volumen espiratorio forzado (FEV1) y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) dependientes de la dosis y se mantuvo estable a partir de entonces. Al mes 24, el porcentaje de reducción de los valores basales de FEV1 fue de 2,7% para fingolimod 0,5 mg y 1,2% para el placebo, una diferencia que se resolvió tras la interrupción del tratamiento. Para DLCO las reducciones en el Mes 24 fueron 3,3% para fingolimod 0,5 mg y 2,7 % para el placebo.
- **Linfomas:** Se han reportado casos de pacientes con diferentes tipos de linfomas, tanto en estudios clínicos y posteriores a la comercialización, incluyendo un caso fatal de virus de Epstein-Barr (EBV) linfoma de células B positivas. La incidencia de casos de linfoma (de células B y células T) fue superior en los ensayos clínicos de lo esperado en la población general.
- **Síndrome hemafagocítico (SHF):** Muy raros casos de SHF con resultado de muerte que fueron reportados en pacientes tratados con fingolimod en el contexto de una infección. El SHF es una enfermedad rara que se ha descrito en asociación con infecciones, inmunosupresión y una variedad de enfermedades autoinmunes.

3. Reportes de Reacciones adversas en los ensayos clínicos

En el estudio TRANSFORMS se reportaron los siguientes datos:



- El perfil de seguridad de fingolimod fue comparable a interferón beta 1a. Muchos eventos adversos fueron leves o moderados.
- La interrupción por eventos adversos fue de 5,6% en el grupo de fingolimod 0,5 mg y 3,7% en el grupo interferón beta 1a.
- La tasa de infección fue similar en los grupos de estudio (51 a 53%), y las infecciones graves ocurrieron en <2% de los pacientes.
- El inicio del tratamiento con fingolimod provocó bradicardia transitoria asintomática. En el primer día de tratamiento en el grupo que recibió fingolimod 0,5 mg, se reportó bloqueo auriculoventricular en un paciente (0,2%), y edema macular en dos pacientes (0,5%).
- Tres carcinomas de células basales se produjeron en el grupo de fingolimod 0,5 mg y uno en el grupo de interferón beta 1a; tres melanomas (todos limitados a la epidermis) se produjeron en el grupo de fingolimod 0,5 mg; y un carcinoma de células escamosas se produjo en el grupo de interferón beta 1a.
- Los niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) (> 3 veces el límite superior de lo normal) fueron más frecuentes con fingolimod 0,5 mg (36 pacientes [8%]) que en el grupo de interferón beta 1a (10 pacientes [2%]).
- En 16 pacientes (3,7%) en el grupo de fingolimod 0,5 mg se reportó hipertensión y en 8 pacientes (1,9%) en grupo de interferón beta 1a.
- Durante el tratamiento con fingolimod se recomienda la monitorización que incluye la observación de todos los pacientes durante seis horas a la iniciación del tratamiento de los signos y síntomas de bradicardia y después de tres a cuatro meses una evaluación oftalmológica (edema macular).
- Eliminación de fingolimod, y la resolución de linfocitopenia, después de la interrupción de la terapia puede tomar hasta dos meses, por lo que la vigilancia de la infección debe ser continuada a lo largo de este período.

En el estudio FREEDOMS-II fingolimod 0.5 mg presentó con mayor frecuencia los siguientes eventos adversos versus placebo:

- linfopenia (27 [8%] pacientes vs 0 pacientes),
- aumento de la alanina aminotransferasa (29 [8%] frente a seis [2%]),
- infección por herpes zoster (nueve [3%] frente a tres [1%]),
- hipertensión (32 [9%] frente a 11 [3%]),
- En la primera dosis bradicardia (cinco [1%] frente a uno [<0 - 5%]),
- bloqueo auriculoventricular de primer grado (17 [5%] vs siete [2%]).
- 53 (15%) de 358 pacientes que recibieron fingolimod 0.5 mg y 45 (13%) de 355 pacientes que recibieron placebo tenía graves eventos adversos sobre los 24 meses, que incluyó carcinoma de células basales (diez [3%] pacientes vs dos [1%] pacientes), edema macular (tres [1%] frente a dos [1%]), infecciones (11 [3%] frente a cuatro [1%]) y neoplasias (13 [4%] frente a ocho [2%]).⁵²

Prescribir en el 2011 sobre la seguridad de fingolimod afirmó lo siguiente:

Se observaron a corto plazo varios efectos adversos en consonancia con la acción farmacológica de fingolimod y los resultados de los estudios de farmacología en animales en los ensayos clínicos, incluyendo infecciones

52 Calabresi P, Wilhelm E, Goodin D, Jeffery D, Rammohan k et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial . Lancet Neurol 2014 Published Online March 28, 2014.

(especialmente herpéticas), trastornos pulmonares, trastornos de la conducción cardíaca y edema macular. Un riesgo de linfoma y falla cardíaca es posible que se presente a largo plazo.⁵³

Australian Family Physician (2011)⁵⁴ En un resumen sobre el diagnóstico, manejo y pronóstico de EM reporta la siguiente información sobre la seguridad del fingolimod.

- Las reacciones adversas incluyen: espasticidad, parestesias, temblor, disfunción eréctil, depresión, ansiedad, fatiga y dolor que pueden ser manejados con agentes farmacológicos, en consulta de salud aliada y estrategias de continencia.
- El embarazo reduce la actividad de la enfermedad. Sin embargo, hay un mayor riesgo de recaída en el período posparto.

4. Reporte de reacciones adversas a nivel mundial

Al 19 de Agosto del 2014 se ha reportado en la base de datos Vigi-Flow OMS: 50,644 reacciones adversas.

Estas reacciones adversas han sido clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$). En el cuadro anterior se muestran las reacciones adversas reportadas en la base de datos Vigi-Flow OMS considerando las 20 más frecuentes en cada rubro.

Muy Frecuentes	Frecuentes 5063-506	Poco frecuentes 505-50	Raras 50-5			
	<i>Reacción adversa</i>	<i>F*</i>	<i>Reacción adversa</i>	<i>F*</i>	<i>Reacción adversa</i>	<i>F*</i>
	Fatigue	2082	Somnolence	504	Dysphonia	49
	Vision abnormal	1336	Coughing	455	Abdomen enlarged	48
	Headache	1300	Diarrhoea	450	Basal cell carcinoma	47
	Bradycardia	1178	Herpes zoster	429	Cataract	47
	Dizziness	1116	Fever	427	Hypokalaemia	47
	MS aggravated	1043	Fall	420	Hypoproteinaemia	47
	Nausea	1010	Paraesthesia	402	C-reactive protein increased	46
	Lymphopenia	883	Depersonalization	396	Angina pectoris	
<i>No se han reportado</i>	Chest pain	793	AV block	389	Coordination abnormal	45
	Leucopenia	709	Ataxia	383	Face oedema	45
	Hypertension	661	Depression	380	Lacrimation abnormal	45
	Dyspnoea	657	Pharyngitis	374	Leg pain	45
	Gait abnormal	608	Macular oedema	363	Respiratory insufficiency	45
	Hypoaesthesia	602	Amnesia	360	Sepsis	45
	Malaise	594	Influenza-like symptoms	345	Skin discolouration	45
	Asthenia	569	Vomiting	342	Cellulitis	45
	Pain	563	Palpitation	341	Heart disorder	44
	Back pain	557	Rash	329	Hypercholesterolaemia	44
	Abdominal pain	537	Muscle weakness	322	Lymphadenopathy	44
	Hypotension	506	Hepatic enzymes increased	316	Aggressive reaction	44
	Other		Other		Other	43

F* N° de reacciones adversas presentadas

⁵³ Pubmed. Fecha de acceso a la página 08-09-14. Fingolimod. Prescrire Int. 2011 Jul-Aug; 20(118):173-4, 176-7.

⁵⁴ Benjamin K-T Tsang and Richard Macdonell. Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis. Australian Family Physician Vol. 40, No. 12, December 2011



VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO Y COSTO/EFFECTIVIDAD

Con la finalidad de determinar comparativamente los aspectos clínicos y el coste-efectividad de MME actualmente disponibles y emergentes, tanto solos como en combinación la Agencia Canadiense para medicamentos y Tecnologías en salud (CADTH) en el 2013, realizó una evaluación en base a una Revisión sistemática y en un metaanálisis de la evidencia clínica de estos fármacos así como también un análisis económico de su costo efectividad. Se obtuvieron los siguientes resultados: La evidencia clínica sugiere que el acetato de glatiramer y el interferón beta-1b tienen efectos clínicamente significativos sobre la tasa anual de recaídas en relación con el placebo y son las terapias iniciales más costo efectivas. El análisis económico indica que el interferón beta-1a, fumarato de dimetilo, fingolimod y natalizumab no fueron costo efectivo como tratamiento inicial.⁵⁵

En un estudio de evaluación económica de fingolimod en Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante realizado por Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), entre sus conclusiones se establecen las siguientes:

- Existe evidencia, aunque escasa, que demuestra que el fingolimod obtendría beneficios levemente mejores al INF y acetato de glatiramer. Sin embargo, gran parte de los estudios utilizan placebo como comparador y las revisiones sistemáticas se basan en métodos indirectos para evaluar la eficacia del Fingolimod versus tratamiento activo.
- Cabe resaltar que el costo de dicho medicamento es elevado en relación a los beneficios y efectos adversos observados, siendo en algunos países no recomendados su uso. En otros países, su utilización en pacientes con EMRR queda limitada al precio/descuento que el fabricante brinde, además del monitoreo de su efectividad en el paciente tratado para evaluar su continuidad.
- Por otro lado, existe preocupación por su seguridad debido a los eventos cardiovasculares y muertes reportadas dado que se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo.

En una evaluación económica realizada por el Hospital Gral. La Mancha Centro-España (2011) se encontró la siguiente información:

- El coste de fingolimod es mayor que el de interferón β -1a, con un coste incremental por paciente de 9,585.42€ (equivalente a S/: 34,028.24 nuevos soles)⁵⁶
- Según los datos de eficacia del ensayo TRANSFORMS, por cada paciente en el que se evite una recaída el costo adicional estimado es de 57,512.52€ (S/. 204,169.45 nuevos soles), también es compatible con un costo eficacia incremental (CEI) de 38,341.68€ y 86,268.78€ (equivalente en S/.136,112.96 y 307,725.93 nuevos soles).
- En esta evaluación se estimó que durante un año serán tratados en el mencionado hospital un total de 8 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital sería de 76,683.36€ (equivalente a S/.272,225.93 nuevos soles) respecto a interferón beta 1a. El número estimado de pacientes

⁵⁵ Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en salud (CADTH). Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Therapeutic Review. November 2013.

⁵⁶ Precio Euro = S/3.55 nuevos soles. Perú Banco de la Nación 22 de septiembre de 2014.



que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 1 (paciente sin recaídas anuales)

En el Perú, el precio de una capsula de fingolimod 0.5 mg es de S/. 278.50⁵⁷ nuevos soles y el costo por un año de tratamiento está entre S/.600,260.00 y 1'000,260.00 nuevos soles, de acuerdo a la dosis prescrita, considerando el número de casos anuales estimados por el CFT del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (6-10 pacientes). El siguiente cuadro muestra la estimación del impacto presupuestal:

Fingolimod 0.5 mg capsula	Dosis: 1 cápsula/día
<i>Precio Unitario por cápsula (S/).</i>	278.50
<i>Precio mensual del tratamiento (S/).</i>	8,355.00
<i>Precio tratamiento año/paciente (S/).</i>	100,260.00
<i>Precio tratamiento por 6 pacientes por año (S/).</i>	600,260.00
<i>Precio tratamiento por 10 pacientes por año (S/).</i>	1 000,260.00

VII. RESUMEN DEL STATUS REGULATORIO

Lista de medicamentos esenciales

Fingolimod no se encuentra incluido en la 18va Lista Modelo de medicamentos esenciales de la OMS (April del 2013).

Agencias Reguladoras de Medicamentos de los países de alta vigilancia Sanitaria

Fingolimod ha sido aprobado como MME de **segunda línea** en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) y enfermedad activa a pesar del tratamiento con interferón beta, por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de los países de alta vigilancia Sanitaria: EMA, MHRA, AEMPS Y ANSM, sin embargo debido al perfil de seguridad que posee (reacciones adversas graves reportadas), ha obligado a su reevaluación y modificación de la ficha técnica para establecer recomendaciones para el uso seguro de este medicamento.

VIII. CONCLUSIONES

De acuerdo a la revisión de la información científica disponible sobre el tratamiento de esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) se ha evidenciado lo siguiente:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central auto inmune, inflamatorio, desmielinizante y discapacitante, que se caracteriza por una alta variabilidad en el curso natural de la enfermedad entre los pacientes. Se puede presentar bajo cuatro formas siendo la EM Remitente Recidivante (EMRR) la que se presenta en la mayoría de los pacientes con EM (80%), después de 10-20 años, la mitad de estos pacientes desarrollan la fase secundaria progresiva (EMSP), en la cual no se presentan recaídas y se caracteriza por una aceleración de la discapacidad por acumulación de problemas neurológicos irreversibles.

⁵⁷ Informe Técnico presentados del CFT del Hospital Nacional Arzobispo Loayza-2013



Hasta la actualidad no existe tratamiento que cure la EM, los pacientes en tiempo variable van a desarrollar diferentes grados de discapacidad que en algunos casos los puede llevar a la muerte. La terapia actual se ha centrado en estrategias anti-inflamatorias consistiendo generalmente en el manejo de los brotes con glucocorticoides para las exacerbaciones agudas y en el uso de Medicamentos Modificadores de la Enfermedad (MME).

Los MME entre ellos los agentes inmunomoduladores, que incluyen interferones beta (IFN), glatiramer acetato (GA), natalizumab, fingolimod, y teriflunomida, han mostrado cierto beneficio en el tratamiento de pacientes con EMRR en relación a la disminución de la tasa de recaídas, sin embargo el impacto de estas terapias sobre la progresión de la atrofia cerebral en EM no se ha establecido.

En una reciente revisión sistemática realizada por Cochrane (2014) sobre todos los tratamientos de EM que se vienen empleando en la actualidad: interferón β -1b (IFN β -1b), interferón beta-1a (IFN β -1a), acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, inmunoglobulinas intravenosa y corticoides a largo plazo los investigadores llegaron a la siguiente conclusión **“Ninguno de los tratamientos incluidos son eficaces en la disminución de la progresión de la discapacidad en pacientes con EM progresiva.”**

Los estudios pivotaes que sustentaron la eficacia de fingolimod ante las Agencias Reguladoras de Medicamentos y el estudio de extensión publicado recientemente (2014), permitieron evidenciar un pequeño beneficio con respecto a reducir el número de recaídas, sin embargo no demostraron eficacia en reducir la progresión de la discapacidad. Además estos estudios presentaron ciertos sesgos metodológicos

Fingolimod ha sido aprobado como MME en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) y enfermedad activa a pesar del tratamiento con interferón beta, por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de los países de alta vigilancia Sanitaria: EMA, MHRA, AEMPS y ANSM, sin embargo debido al perfil de seguridad que posee (reacciones adversas graves reportadas), ha obligado a su reevaluación y modificación de la ficha técnica para establecer recomendaciones para el uso seguro de este medicamento. Los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento de fingolimod son infecciones, edema macular (inflamación de la mácula, la parte central de la retina en la zona posterior del ojo) y bloqueo aurícula ventricular transitorio al inicio del tratamiento.

El costo del tratamiento por el número de casos anuales previstos por el Hospital Arzobispo Loayza (6-10 pacientes) representa un gasto anual que se encuentra entre S/. 600,260.00 – 1 000,260.00 nuevos soles.

Por lo anteriormente expuesto se concluye en lo siguiente:

No se ha encontrado estudios comparativos de un buen rigor metodológico que sustenten un mayor beneficio en cuanto a la seguridad y la eficacia de fingolimod en relación a las terapias de primera elección en el tratamiento de EMRR, que se viene utilizando en la actualidad, por el contrario su uso según las agencias



Reguladores de Medicamentos de los países de Alta Vigilancia Sanitaria está condicionado a una estrecha monitorización y la mayoría de ellas recomienda la hospitalización durante el tratamiento por la gravedad de los eventos adversos a los que está relacionado.

En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar la utilización del medicamento Fingolimod siempre que cumplan los criterios de elegibilidad, las recomendaciones establecidas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y otras consideraciones en salvaguarda de la seguridad de los pacientes establecidos en el **Anexo N° 1**.

Teniendo en cuenta lo antes señalado, el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” deberá establecer las medidas necesarias que garanticen la correcta identificación del paciente, la monitorización intensiva, la farmacovigilancia activa (incluyendo el reporte de las reacciones adversas) y las medidas necesarias para evitar la pérdida económica asociada a este medicamento (debido a su alto costo que representa el tratamiento con este fármaco; por este motivo, solicitamos hacernos llegar hasta el 31 de Octubre del presente año el Protocolo/Guía para el manejo de la Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante del Hospital aprobado institucionalmente así como el (los) nombre (s) del (los) especialista (s) (neurólogo) responsable (s) de autorizar el uso del medicamento Fingolimod en los pacientes.

Toda la documentación que sustente la elección del paciente deberá mantenerse bajo resguardo del Comité Farmacoterapéutico Institucional, la cual podrá ser auditada de forma inopinada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas en salvaguarda de la seguridad de los pacientes. Asimismo, es de responsabilidad del Comité realizar una evaluación cada 06 meses del uso de este medicamento.

MRHP/HMMP/hmmp

ANEXO N° 1

1. Criterios de elegibilidad

- **Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta.** Estos pacientes pueden definirse como:
 - los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente **un año de tratamiento** por lo menos) de un interferón beta.
 - los que presentaron al menos un brote durante el año anterior mientras recibían la terapia con interferón beta, con al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión en la RM realizada con gadolinio.
 - los pacientes «no respondedores» pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidivas igual o mayor, o recidivas activas graves, en comparación con el año anterior.
- **Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definidos** por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

2. Criterio de No elegibilidad

No se puede elegir a los Pacientes que además que cumplan con los 2 criterios de elegibilidad mencionados anteriormente

- **Se encuentren en tratamiento con antiarrítmicos de clase la ó III.**
- Con antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular en los que la aparición de bradicardia pueda empeorar su situación clínica (ej. bloqueos AV de 2º grado tipo Mobitz II, síndrome del seno enfermo, isquemia cardíaca, historia de bradicardia sintomática o síncope recurrentes). Si se considerase necesario iniciar tratamiento con fingolimod se deberá consultar con un cardiólogo.
- Que sigan tratamiento con ciertos medicamentos con capacidad para provocar disminución de la frecuencia cardíaca (ej. beta bloqueantes, verapamilo, diltiazem, ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos, pilocarpina).

3. Recomendaciones

- a) Antes de iniciar el tratamiento de Fingolimod se debe solicitar consentimiento informado al paciente luego que se ha hecho de conocimiento que este tratamiento no detiene la progresión de la discapacidad, es decir la enfermedad no se cura o hace que el paciente se sienta mejor y que se pueden presentar eventos adversos severos que lo pueden conducir a la muerte.
- b) Este tratamiento debe ser manejado mediante un protocolo validado por la autoridad de salud inmediatamente superior.
- c) Todos los pacientes a los que se les administre fingolimod por primera vez se les deberán realizar los siguientes controles:
 - un electrocardiograma antes de administrar la primera dosis y a las 6 horas de administrada ésta.



- Medir la presión arterial y la frecuencia cardiaca cada hora durante las 6 primeras horas, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.
- d) Se debe prolongar el tiempo de monitorización más allá de las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod:
- Si al final del periodo de las 6 horas el paciente disminuye su frecuencia cardiaca en comparación con las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento. En este caso la monitorización deberá prolongarse hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante un periodo de 2 horas.
 - Si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod se presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas, se recomienda prolongar la monitorización al menos durante las 48 horas siguientes:
 - Frecuencia cardiaca ≤ 45 lpm
 - Intervalo QTc ≥ 500 msec
 - Bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.
- e) El establecimiento de salud que use este medicamento debe establecer medias necesarias que garanticen la correcta identificación del paciente, la monitorización intensiva, la farmacovigilancia activa (incluyendo el reporte de las reacciones adversas) y las medidas necesarias para evitar la pérdida económica asociada a este medicamento (debido a su alto costo que representa el tratamiento con este fármaco).
- f) Toda la documentación que sustentó la elección del paciente deberá mantenerse bajo resguardo del Comité Farmacoterapéutico institucional, la cual podrá ser auditada de forma inopinada por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas en salvaguarda de la seguridad de los pacientes.



ANEXO N° 2

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)^{58,59}

00	Normal neurological exam (all grade 0 in all Functional System (FS) scores*).
1.0	No disability, minimal signs in one FS* (i.e., grade 1).
1.5	No disability, minimal signs in more than one FS* (more than 1 FS grade 1).
2.0	Minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1).
2.5	Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1).
3.0	Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1) or mild disability in three or four FS (three or four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory.
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3) and one or two FS grade 2; or two FS grade 3 (others 0 or 1) or five grade 2 (others 0 or 1).
4.0	Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1), or combination of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest some 500 meters.
4.5	Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability usually consisting of one FS grade 4 (others or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest some 300 meters.
5.0	Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (e.g., to work a full day without special provisions); (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0).
5.5	Ambulatory without aid for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities; (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combination of lesser grades usually exceeding those for step 4.0).
6.0	Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) required to walk about 100 meters with or without resting; (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches, braces) required to walk about 20 meters without resting; (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).
7.0	Unable to walk beyond approximately 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day; (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+; very rarely pyramidal grade 5 alone).
7.5	Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; May require motorized wheelchair; (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+).
8.0	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms; (Usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems).

58 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52.

59 Haber A, LaRocca NG. eds. Minimal Record of Disability for multiple sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1985.



8.5	Essentially restricted to bed much of day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions; (Usual FS equivalents are combinations, generally 4+ in several systems).
9.0	Helpless bed patient; can communicate and eat; (Usual FS equivalents are combinations, mostly grade 4+).
9.5	Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow; (Usual FS equivalents are combinations, almost all grade 4+).
10	Death due to MS

*Excludes cerebral function grade 1.

Note 1: EDSS steps 1.0 to 4.5 refer to patients who are fully ambulatory and the Functional System score defines the precise step number. EDSS steps 5.0 to 9.5 are defined by the impairment to ambulation and usual equivalents in Functional Systems scores are provided.

Note 2: EDSS should not change by 1.0 step unless there is a change in the same direction of at least one-step in at least one FS



ANEXO N° 3

Presenting symptoms in multiple sclerosis

Symptom	Total (percent)
Sensory in limbs	31
Visual loss	16
Motor (subacute)	9
Diplopia	7
Gait disturbance	5
Motor (acute)	4
Balance problems	3
Sensory in face	3
Lhermitte sign (electric shock-like sensations that run down the back and/or limbs upon flexion of the neck)	2
Vertigo	2
Bladder problems	1
Limb ataxia	1
Acute transverse myelopathy	1
Pain	<1
Other	3
Polysymptomatic onset	14

Data from: Paty D, Studney D, Redekop K, Lublin F, *Ann Neurol* 1994; 36:S134 and Studyney D, Lublin F, Marcucci L, et al, *J Neurol Rehab* 1993; 7:145.

Graphic 61789 Version 3.0 ©2014 UpToDate®



ANEXO N° 4

2010 Revised McDonald Diagnostic Criteria for MS¹

Diagnosis of MS requires elimination of more likely diagnoses and demonstration of dissemination of lesions in space and time

CLINICAL (ATTACKS)	LESIONS	ADDITIONAL CRITERIA TO MAKE DX
2 or more	Objective clinical evidence of 2 or more lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack	None. Clinical evidence alone will suffice; additional evidence desirable but must be consistent with MS
2 or more	Objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by ➤ ≥ 1T2 lesion in at least two MS typical CNS regions (periventricular, juxtacortical, infratentorial, spinal cord); OR ➤ Await further clinical attack implicating a different CNS site
1	Objective clinical evidence of 2 or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by ➤ Simultaneous asymptomatic contrast-enhancing and non-enhancing lesions at any time; OR ➤ A new T2 and/or contrast-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing; OR ➤ Await a second clinical attack
1	Objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by ➤ ≥ 1T2 lesion in at least two MS typical CNS regions (periventricular, juxtacortical, infratentorial, spinal cord); OR ➤ Await further clinical attack implicating a different CNS site AND Dissemination in time, demonstrated by ➤ Simultaneous asymptomatic contrast-enhancing and non-enhancing lesions at any time; OR ➤ A new T2 and/or contrast-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing; OR ➤ Await a second clinical attack
0 (progression from onset)		One year of disease progression (retrospective or prospective) AND at least 2 out of 3 criteria: ➤ Dissemination in space in the brain based on ≥1 T2 lesion in periventricular, juxtacortical or infratentorial regions; ➤ Dissemination in space in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions; OR ➤ Positive CSF

¹Polman C et al. *Annals of Neurology* (2011;69:292-302) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22366/abstract>