

# FINGOLIMOD

## en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente

Informe del grupo GÉNESIS de la SEFH y GHEMA de la SAFH  
01/12/2011

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Fingolimod

**Indicación clínica solicitada:** Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

**Autores / Revisores:** García Ramos SE\*, San Martín Álvarez S\*\*, Flores S\*\*\*, Villanova M\*\*\*\*, Santolaya Perrin R\*, Álvarez Payero M\*\*.

\*Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

\*\*Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

\*\*\*Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

\*\*\*\*Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio:** Neurología

**Justificación de la solicitud:** Revisión grupo Génesis/GHEMA.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Fingolimod

**Nombre comercial:** Gilenya®

**Laboratorio:** Novartis Pharmaceuticals

**Grupo terapéutico.** Denominación: inmunomodulador

Código ATC: L04AA27

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Vía de registro:** centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Gilenya 0,5mg, cápsulas duras	28 cápsulas	677661	1600 € envase 28 cápsulas 57,14 € / unidad

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Fingolimod es un modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo fingolimod fosfato. Se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 de las células neurales del sistema nervioso central. Actúa como

antagonista a nivel de los linfocitos, bloqueando la capacidad de los mismos de salir de los ganglios linfáticos, de manera que se redistribuyen y se reduce su migración hacia el sistema nervioso central, reduciendo la inflamación y el daño tisular provocado. Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales

En la esclerosis múltiple (EM) los linfocitos T se activan y atacan a las células nerviosas. Esto va a provocar la desmielinización de las mismas, dificultando la transmisión de impulsos nerviosos. Tanto la destrucción de las vainas de mielina como la degeneración axonal tienen un importante componente inflamatorio, que se ve reducido mediante la acción del fingolimod.

#### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

**FDA:** Tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en pacientes adultos, o secundaria progresiva con recaídas, para reducir la frecuencia de las exacerbaciones y retrasar la aparición de discapacidad física. Fecha de aprobación: 21/09/2010

**AEMyPS y EMA:** Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante con alta actividad de la enfermedad en los siguientes grupos de pacientes (17/03/2011):

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con beta-interferón. Pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de beta-interferón (de forma habitual al menos un año de tratamiento). Los pacientes deberían haber tenido al menos una recaída en el año anterior mientras estaban con tratamiento, y tener al menos 9 lesiones hiperdensas en T2 en resonancia magnética cerebral o al menos una lesión realzada con gadolinio. También se podría definir un “no respondedor” como un paciente con una tasa de recaídas sin cambios o incrementada o con recaídas que se van agravando, comparado con el año anterior.
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante con evolución rápida de su gravedad definida por dos o más recaídas incapacitantes en un año, y con una o más lesiones cerebrales realzadas con gadolinio en resonancia magnética o un incremento significativo en el número y volumen de las lesiones en T2 de la resonancia magnética comparado con resonancias previas”.

#### **Posología, forma de preparación y administración.**

La dosis recomendada de fingolimod es de 0,5 mg/día administrada por vía oral, con o sin alimentos. Los pacientes deberían ser observados durante 6 horas tras la primera dosis con el fin de monitorizar los signos y síntomas de bradicardia. Dosis mayores a 0,5 mg de fingolimod, no ha demostrado beneficio adicional pero sí mayores reacciones adversas.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales:

##### *Insuficiencia hepática:*

No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Aunque no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve o moderada, en estos pacientes debe tenerse precaución durante el inicio del tratamiento.

##### *Insuficiencia renal:*

No se ha estudiado en pacientes con alteración renal en los ensayos pivotaes de EM. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve o moderada.

##### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años):*

No existen datos específicos en estos pacientes, por lo que se recomienda utilizar fingolimod con precaución en este grupo de edad.

##### *Pacientes diabéticos*

No se ha estudiado en este grupo de pacientes, pero debe utilizarse con precaución debido a que presentan un incremento del riesgo de edema macular. Se deben realizar exámenes oftalmológicos de manera regular.

**4.4 Farmacocinética.**

**Absorción**

Se absorbe de forma lenta y prolongada, alcanzando las concentraciones máximas en 12-16 horas (tmáx). Presenta una biodisponibilidad oral del 93%. Su absorción no se ve afectada por la presencia o no de alimentos en el estómago. Se alcanza el estado estacionario en 1-2 meses de tratamiento.

**Distribución**

Tanto el fármaco como el metabolito activo presentan una alta unión a proteínas plasmáticas, siendo superior al 99,7%. Esta unión no se ve alterada por situaciones de insuficiencia hepática o renal.

Se distribuye ampliamente a los tejidos, con un volumen de distribución de 1.200 ± 260 L.

**Metabolismo**

Su biotransformación ocurre mediante tres vías diferentes: fosforilación reversible al enantiómero S de fingolimod-P, oxidación a través del citocromo P450 y formación de análogos de ceramida apolares e inactivos.

La participación de múltiples isoenzimas de CYT P450 en la oxidación del fármaco sugiere que la presencia de un inhibidor de una isoenzima concreta no tiene por qué alterar su metabolismo.

**Eliminación**

La ruta principal de eliminación es la urinaria en un 81% en forma de metabolitos inactivos. La semivida de eliminación (t1/2) en plasma es de 6-9 días. La hemodiálisis reduce en un 14% las concentraciones plasmáticas de fingolimod, en concordancia con su fuerte unión a proteínas plasmáticas y su elevado volumen de distribución.

**4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.**

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	FINGOLIMOD	INTERFERÓN β1B	INTERFERÓN β1A		ACETATO DE GLATIRAMERO
Presentación	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas	BETA FERON®/ EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas	REBIF® 44 y 22 12 jeringas	AVONEX 30mcg 4 jeringas	COPAXONE® 28 jeringas
Posología	0,5 mg/día	8MUI/48 horas	22-44 mg 3 veces a la semana	30µg/semana	20 mg/día
Vía administración	oral	s.c.	s.c.	i.m. rotando el lugar de inyección	s.c.
Características diferenciales	<p>Monoterapia</p> <p>Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis.</p> <p>Se recomienda seguimiento, especialmente tras la aparición de problemas de seguridad relacionados con la administración del fármaco (muerte súbita e infarto)</p> <p>Tratamiento modificador de la</p>	<p>Indicado para pacientes con EMRR y al menos 2 recaídas en últimos 3 años, o con un único episodio desmielinizante si fue lo bastante agudo como para requerir corticoides intravenosos, o con EMSP activa evidenciada con brotes.</p> <p>Requiere escalado inicial de la dosis.</p> <p>Contraindicado en hepatopatía grave descompensada.</p> <p>Primera línea</p>	<p>Indicado para EMRR o EMSP en brotes (al menos 2 brotes en los últimos 2 años).</p> <p>No en EMSP sin brotes activos</p> <p>Primera línea</p>	<p>Indicado en EMRR en pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 3 años sin evidencia de progresión continua en ese período, o con un único episodio desmielinizante si fue lo bastante agudo como para requerir corticoides intravenosos.</p> <p>Suspender en pacientes que desarrollen EMSP.</p> <p>Primera línea</p>	<p>Indicado en EMRR (al menos 2 brotes en últimos 2 años) o paciente con primer episodio clínico bien definido con riesgo de EM clínicamente definida</p> <p>No en EM progresiva</p> <p>No contraindicado en pacientes con depresión</p> <p>Primera línea.</p>

	enfermedad				
	Segunda línea				

EMRR esclerosis múltiple recurrente-recidivante  
EMSP esclerosis múltiple secundaria progresiva

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	FINGOLIMOD	Natalizumab
Presentación	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas	TYSABRI 300 mg 1 vial Solución para perfusión
Posología	0,5 mg/día	300 mg /4 semanas
Vía administración	oral	iv
Características diferenciales	El inicio del tratamiento con Gilenya produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular Administración diaria	Asociado a un incremento del riesgo de LMP. Recomendado la determinación de anticuerpos anti-VJC.  Administración mensual

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

A continuación se evalúa la evidencia científica disponible para la indicación objeto de esta evaluación, pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Dos estudios pivotaes (D2301 y D2302) en fase III, uno frente a placebo y el segundo frente a un comparador activo (interferón B im), que estudian la eficacia de las dosis de FNG 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con EMRR.

Otro estudio en fase II (D2201) de búsqueda de dosis, de 6 meses de duración y donde se evalúan dos dosis: 0.5mg y 1,25mg.

Además existen otros estudios de extensión para evaluar el efecto a largo plazo en eficacia, seguridad y tolerancia: D2201E1; y otros frente a placebo: D2309, D1201 Y D2306.

Se dispone así mismo del informe revisión de la FDA para autorización y el informe EPAR de la EMEA en el que se detalla el desarrollo clínico del fármaco:

4 ensayos clínicos: 2 estudios fase II (D2201 y D2201E1 extensión del anterior)  
2 estudios fase III pivotaes (FREEDOMS y TRANSFORMS).<sup>1,2</sup>

Los resultados detallados de los dos estudios pivotaes se presentan en el siguiente apartado.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1.**  
Kappos L, Radue EW et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:387-401

**Estudio FREEDOMS**

-Nº de pacientes: 1272 pacientes  
 -Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado (1:1:1), doble ciego, controlado frente a placebo  
 -Tratamiento grupo activo: fingolimod 1,25 mg/día o fingolimod 0,5 mg/día  
 -Tratamiento grupo control: placebo  
 -Criterios de inclusión: pacientes 18 y 55 años; diagnóstico de EMRR; con al menos 1 recaída documentada en el año previo o al menos 2 recaídas documentadas en los 2 años previos; EDSS entre 0 y 5,5 (grado de discapacidad, Expanded Disability Status Scale). El tratamiento con interferón o acetato de glatirameró debía haberse suspendido al menos tres meses antes y con natalizumab seis meses antes.  
 -Criterios de exclusión: EM diferente de EMRR, recaída o tratamiento con corticoides en los 30 días previos a la randomización; infección activa, edema macular, diabetes mellitus, inmunosupresión, alteración cardíaca o pulmonar; recuento de linfocitos < 800 células/mm<sup>3</sup>;  
 -Pérdidas: 96 de 429 (22,4%) en el brazo de fingolimod 1,25 mg, 56 de 425 (13,2%) en el de fingolimod 0,5 mg y 86 de 418 (20,6%) en el de placebo.  
 -Tipo de análisis: por intención de tratar  
 -Duración: 24 meses

**Resultados**

Variable	Fingolimod 1,25 mg N (429)	Fingolimod 0,5 mg N (425)	Placebo N (418)	Diferencia de medias (IC95%)		Valor de p frente a placebo	
				Fingolimod 1,25 mg	Fingolimod 0,5 mg	Fingolimod 1,25 mg	Fingolimod 0,5 mg
Resultado principal -Tasa de recaídas/año (a 2 años)	0,16 (0.13-0.19)	0,18 (0.15-0.22)	0,40 (0.34-0.47)	0,24 (0,234 a 0,246)	0,22 (0,214 a 0,226)	p <0,001	p <0,001
Resultados secundarios de interés				RAR (IC95%)		NNT (IC95%)	
-Pacientes sin progresión de la discapacidad (confirmada tras 3 meses)	358 (83,4%)	350 (82,3%)	314 (75,9%)	7,5% (2,9% - 3,8%)	6,4% (1,7% - 12,7%)	NNT: 14 (8 a 35)	NNT: 16 (8 a 59)
-Pacientes sin recaídas a los 24 meses	322 (75%)	297 (70%)	192 (46%)	29,1% (22,8- 35,4%)	23,9% (17,5 - 30,4%)	NNT: 4 (3 a 5)	NNT: 5 (4 a 6)

El análisis de subgrupos de los datos del estudio Freedom a 2 años, mostró que el fingolimod, a ambas dosis, reduce la tasa de recidiva frente a placebo. Esta recaída es estadísticamente significativa tanto en los pacientes que habían recibido tratamiento modificador previamente (aproximadamente un 60% de la población) como en los que no.

Se han incluido únicamente las variables principales o de mayor interés para simplificar el informe.

**Tabla 2.**  
Cohen JA, Barkhof F et al. Oral fingolimod or intramuscular interferón for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:402-15

**Estudio TRANSFORMS**

-Nº de pacientes: 1292 pacientes  
 -Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a interferón β-1 A., doble enmascaramiento  
 -Tratamiento grupo activo: fingolimod 1,25 mg/día o fingolimod 0,5 mg/día  
 -Tratamiento grupo control: interferón β-1A 30 µg/semana vía intramuscular  
 -Criterios de inclusión: edad entre 18 y 55 años; diagnóstico de EMRR; con al menos 1 recaída documentada en el año previo o al menos 2 recaídas documentadas en los 2 años previos; EDSS entre 0 y 5,5.  
 -Criterios de exclusión: recaída o tratamiento con corticoides en los 30 días previos a la randomización; infección activa, edema macular, diabetes mellitus, inmunosupresión, alteración cardíaca o pulmonar; depresión o epilepsia en los 3 meses previos a la randomización; recuento de linfocitos < 800 células/mm<sup>3</sup>;  
 El tratamiento reciente con interferón β o acetato de glatirámico de forma previa a la randomización no fue un criterio de exclusión.  
 -Pérdidas: 62 de 420 (14,7%) en el brazo de fingolimod 1,25 mg, 44 de 429 (10,25%) en el de fingolimod 0,5 mg y 51 de 431 (11,8%) en el de placebo. 1096 pacientes completaron el estudio  
 -Tipo de análisis: por intención de tratar (12 pacientes randomizados no fueron finalmente tratados, el análisis por intención de tratar se basa en 1280 pacientes).  
 -Duración: 12 meses

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Fingolimod 1,25 mg N (420)	Fingolimod 0,5 mg N (429)	Interferón β1a N (431)	Diferencia de medias		Valor de p	
				Fingolimod 1,25mg	Fingolimod 0,5mg	Fingolimod 1,25mg	Fingolimod 0,5mg
Resultado principal -Tasa de recaídas/año	0,20 (0.16-0.26)	0,16 (0.12-0.21)	0,33 (0,26-0,42)	0,13 (0,12-0,14)	0,17 (0,16-0,18)	p <0,001	p <0,001
- tasa de recaída en	0,17	0,15	0,31	0,14	0,16		

**Fingolimod en esclerosis múltiple**

<i>pacientes sin terapia modificadora previa</i>	(0,11-0,25)	(0,10-0,23)	(0,22-0,41)			p <0,001	
- <i>tasa de recaída en pacientes con terapia modificadora previa</i>	0,33 (0,26-0,42)	0,26 (0,19-0,34)	0,53 (0,43-0,65)	0,20	0,27		
<b>Resultados secundarios de interés</b>				<b>RAR</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	
- <i>Pacientes sin recaída en 12 meses</i>	338 (80,5%)	354 (82,5%)	302 (70,1%)	10,4% (4,7% a 16,2%)	12,4% (6,8% a 18,1%)	NNT: 10 (7 a 22)	NNT: 9 (6 a 15)
- <i>Nuevas lesiones hiperdensas o aumento de tamaño de las existentes</i>	1,4	1,5	2,1	--	--	NS	NS
- <i>Pacientes sin progresión confirmada de la discapacidad</i>	392 (93,3%)	404 (94,1%)	397 (92,1%)	1,2% (-2,3% a 4,7%)	2,1% (-1,3% a 5,4%)	NS	NS

Los datos del estudio TRANSFORMS a 1 año, mostraron una proporción de pacientes libres de recaída a los 12 meses mayor en el grupo de fingolimod (79,8% para la dosis de 1,25mg y 82,6% para la dosis de 0,5mg) comparado con 69,3% para el grupo tratado con interferón beta 1a IM, siendo la diferencia estadísticamente significativa p<0,001. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos tratados con diferentes dosis de fingolimod. En cambio, en el porcentaje de pacientes sin progresión en la escala EDSS, confirmada a los 3 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de FNG y el IFN beta-1a.

En el análisis de subgrupos post-hoc, en el subgrupo de pacientes tratados previamente y con actividad clínica grave, así como el subgrupo de no- respondedores y el subgrupo de actividad en la RM, la tasa anualizada de recidivas también fue significativamente menor a favor del FNG y tampoco se encontraron diferencias en la progresión de la discapacidad.

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos fue ligeramente superior en el grupo de fingolimod 1,25 mg que en los otros dos grupos.

En junio del año 2011 se publicó el estudio de extensión de este ensayo, en el que los pacientes del grupo control tratados con interferón pasaron a recibir aleatoriamente una de las dos dosis de fingolimod analizadas. Se evaluaron los resultados de eficacia a 2 años y la principal conclusión es que el cambio de tratamiento es efectivo en los pacientes y que a los dos años el tratamiento con fingolimod, éste continúa siendo efectivo y seguro. Más allá de estas conclusiones, especialmente las relativas a seguridad, la ausencia de un grupo comparador impide extraer datos útiles sobre eficacia para este informe, por lo cual, no se detallan los resultados obtenidos.

A continuación, a título informativo, se resume el estudio en fase II (D2201) de búsqueda de dosis, de 6 meses de duración y donde se evalúan dos dosis: 5mg y 1,25mg. Finalmente se descartó la dosis de 5mg por presentar un perfil de seguridad desfavorable, sin aumento de eficacia respecto a la dosis de 1,25mg. Por ello para los estudios en III se seleccionaron las dosis de 1,25mg y 0,5mg.

**Tabla 3.**

**Kappos L, Antel J et al. Oral fingolimod for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;355:1124-40 D2201E1**

-Nº de pacientes: 281 pacientes  
 -Diseño: Fase II, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo  
 - Duración del seguimiento 6 meses  
 -Tratamiento grupo activo: fingolimod 1,25 mg/día o fingolimod 5 mg/día  
 -Tratamiento grupo control: placebo  
 -Criterios de inclusión: edad entre 18 y 60 años; diagnóstico de esclerosis múltiple; con al menos 1 recaída documentada en el año previo o al menos 2 recaídas documentadas en los 2 años previos; EDSS entre 0 y 6; al menos una lesión con captación de gadolinio detectada por resonancia magnética; sin recaída en los 30 días previos al screening.  
 -Criterios de exclusión: uso de corticoides en los 30 días previos, terapia inmunomoduladora en los 3 meses previos, azatioprina o metotrexato en los 6 meses previos, ciclofosfamida en los 12 meses previos, mitoxantrona o cladribina en los 12 meses previos; patología cardíaca que pueda aumentar el riesgo de fallo cardíaco; recuento de células blancas < 3500/mm<sup>3</sup>, recuento de linfocitos < 800/mm<sup>3</sup>.  
 -Pérdidas: 6 de 94 (6,4%) en el brazo de fingolimod 1,25 mg, 13 de 94 (14,3%) en el de fingolimod 5 mg y 7 de 93 (7,5%) en el de placebo.  
 -Tipo de análisis: por protocolo (resultados en resonancia magnética) y por intención de tratar (resultados clínicos)

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Fingolimod 1,25 mg N (93)	Fingolimod 5 mg N (92)	Placebo N (92)	RAR (IC95%)		Valor de p	
				Fingolimod 1,25mg	Fingolimod 5mg	Fingolimod 1,25mg	Fingolimod 5mg
Resultado principal -Número de lesiones hiperdensas en T1	8,4	5,7	14,8	--	--	p < 0,001	p = 0,006
Resultados secundarios de interés -Número de nuevas lesiones hiperdensas T2 o aumento de tamaño de las existentes	3,0	1,9	6,4	--	--	p < 0,001	p < 0,001
-Número de pacientes libres de recaída	86	86	66	20,7% (10,1%-21,4%) RR=55%	21,7% (11,2%-32,2%) RR=53%	p = 0,003	p = 0,004
-Tasa de recaídas/año	0,35	0,36	0,77	(18% a 75%)	(14% a 74%)	p = 0,009	p = 0.01

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

**Ensayo FREEDOMS (fingolimod vs placebo).**

Validez interna:

Se trata de un ensayo bien diseño de elevada calidad metodológica. Destaca como limitación el elevado porcentaje de pérdidas, superior en dos de los grupos al 20%, lo que limita la fiabilidad de los resultados obtenidos.

Validez externa:

La principal limitación de este estudio es la comparación frente a placebo. En el grupo de pacientes que ha experimentado una recaída y que continúan con el tratamiento al que han fallado se encuentra infratratado y con mayor riesgo de aparición de efectos adversos. De hecho, en la población incluida en el estudio, los fármacos que podrían haberse considerado de elección es una dosis mayor de interferón, AG si no lo hubiese recibido (escalada de tratamiento recomendada por la Sociedad Española de Neurología) o bien natalizumab. Todo esto hace que el cálculo del coste del ICER a partir de este estudio puede estar infraestimado.

### Ensayo TRANSFORMS (fingolimod vs. interferón $\beta$ -1a).

Existen varias limitaciones referentes a este estudio:

1. Aunque se trate de un ensayo frente a un comparador activo, **el comparador elegido, interferón  $\beta$ -1a administrado vía intramuscular, no es el más adecuado por diferentes causas:**

**1.a** La eficacia del interferón im es inferior a la del interferón sc

En el ensayo TRANSFORMS se ha utilizado como comparador interferón  $\beta$ 1a intramuscular. A este respecto hay que recordar que en el estudio EVIDENCE se comparó interferón  $\beta$ 1a por vía subcutánea frente a interferón  $\beta$ 1a vía intramuscular con resultados favorables al interferón subcutáneo. El objetivo principal del estudio EVIDENCE consistió en comparar la proporción de pacientes que no experimentaron un brote en 24 y 48 semanas. A las 48 semanas, el 62% de los pacientes tratados con Rebiff® no sufrió ningún brote, frente al 52% de los pacientes a los que se administró Avonex®, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,009$ ).

A las 48 semanas, los pacientes tratados con interferón sc experimentaron una reducción del 30% en la frecuencia de aparición del primer brote respecto a los pacientes a los que se administró interferón im ( $p < 0,003$ ).

El estudio INCOMIN comparó interferón  $\beta$ 1b vía subcutánea frente a interferón  $\beta$ 1a vía intramuscular, siendo favorable al primero en cuanto a tasa de recaídas.

**1.b.** Existe un subgrupo de pacientes que habiendo experimentado una recaída, continúan con el tratamiento al que han fallado (grupo control infratratado y con mayor riesgo de aparición de efectos adversos).

2. No existe un análisis predeterminado de subgrupos, aunque las poblaciones incluidas en el ensayo son muy diferentes entre sí (pacientes refractarios vs. pacientes con evolución muy rápida de la enfermedad, por ejemplo) . Esto dificulta posicionar terapéuticamente al fármaco frente al resto de alternativas actualmente disponibles.

#### **-Relevancia clínica de los resultados:**

Aunque fingolimod produce una reducción de la tasa de recaídas al año frente a interferón  $\beta$ 1a, no se ha podido demostrar que esto mejore la progresión de la enfermedad ni que mejore la calidad de vida de estos. Los autores del estudio argumentan que la escasa duración del seguimiento (2 años en el estudio de extensión del TRANSFORMS) ha impedido obtener diferencias entre los tratamientos.

### **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

No se han localizado revisiones sistemáticas.

### **5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

**National Institute for Health and clinical excellence. Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Comentarios realizados por MS Society:**

- El 1 de diciembre de 2011 se publicó la segunda revisión del informe en el que el NICE se ha posicionado desfavorablemente frente a este fármaco, concluyendo que el fármaco no es coste-efectivo frente a las alternativas disponibles. Este organismo propone negociar un nuevo coste para el tratamiento, aunque no asegura su inclusión a pesar de disminuir su coste.



## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza (25%), influenza (13%), dolor de espalda (12%), elevación de las enzimas hepáticas (14%) y tos (10%). Otros posibles riesgos serios son disminución del ritmo cardiaco después de la primera dosis (4%), linfocitopenia (4%), riesgo de edema macular, posible riesgo aumentado para infecciones por el virus del herpes, disminución de la función pulmonar, aumento leve de la presión arterial. El único efecto adverso que ocasionó abandono de tratamiento con fingolimod 0,5mg fue la elevación de las transaminasas.

Tanto el número total de eventos adversos graves como el de aquellos que obligaron a discontinuar el tratamiento fueron sustancialmente mayores en el grupo de pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod.

Se dispone de un estudio de extensión del ensayo en fase 2, de 3 años de duración, en el que no apareció ningún caso de evento cardiovascular pasado el primer día de administración y el examen oftalmológico mostró estabilidad visual. En cuanto a las neoplasias, aparecieron 8 casos nuevos durante el periodo entre los 24 y los 36 meses.

A continuación se describen los efectos adversos más graves descritos para el fármaco

#### -Alteraciones cardiacas

El inicio del tratamiento produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción aurículoventricular. En los ensayos clínicos, la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció a las 4-5 horas del inicio del tratamiento, con una disminución media de 8 latidos por minuto con la dosis de 0,5 mg. El ritmo cardiaco volvió a los valores basales tras aproximadamente 1 mes de tratamiento. En algunos pacientes puede aparecer bloqueo aurículoventricular. En los ensayos, el 4,7% de los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg, el 2,8% de los que recibieron interferón  $\beta$ 1a intramuscular y el 1,5% de los que recibieron placebo sufrieron bloque aurículoventricular de primer grado. En menos del 0,5% de los pacientes en tratamiento con fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo de segundo grado.

La toxicidad cardiaca debe vigilarse, de tal forma que, en ficha técnica se indica que es necesario vigilar al paciente durante 6 horas tras la primera dosis con el fin de aplicar medidas de soporte si fuera necesario. Está pendiente de modificación este apartado de la FT tras la publicación de la alerta de seguridad de la AGEMED en enero de 2012.

#### -Infecciones

Un efecto farmacodinámico de fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. En los ensayos clínicos se han producido infecciones graves, debidas, principalmente, a herpes simple. Se produjeron dos muertes de infección por herpes (un caso de encefalitis por herpes simple y otro de infección primaria diseminada por varicela zoster), ambos con la dosis de fingolimod de 1,25 mg.

#### -Neoplasias

Las neoplasias se localizaron a nivel cutáneo; en el estudio FREEDOMS la incidencia fue mayor en el grupo que recibió placebo, pero en el TRANSFORMS hubo 12 pacientes con neoplasia, detectándose un solo caso en el grupo de Interferón  $\beta$ 1a intramuscular. La incidencia de linfomas fue de 3 por cada 10.000 pacientes-año en los pacientes tratados con fingolimod, no habiendo aparecido ningún caso en el grupo control (placebo o interferón  $\beta$ 1a intramuscular).

Son necesarios más datos de seguridad largo plazo para descartar que exista una relación causal entre estos casos y la administración de fingolimod.

-Edema macular

Los casos con edema macular se resolvieron mediante la discontinuación del tratamiento en un plazo de tiempo variable entre 1 y 8 meses. La incidencia fue del 1,1% y del 0,4% para la dosis de 1,25 mg y 0,5 mg de fingolimod respectivamente. En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

### Notas AGEMED

En enero de 2012, la AGEMED ha publicado que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, **ha iniciado la revisión del balance beneficio- riesgo de fingolimod.**

Esta revisión se ha iniciado tras conocer el caso de una paciente de 59 años que falleció en los Estados Unidos durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis de Fingolimod. La paciente se encontraba en tratamiento concomitante con metoprolol y amlodipino. Las causas que condujeron al fallecimiento aún se desconocen. Además se han comunicado otros 10 casos en los que también se ha producido la muerte de pacientes.

En espera del resultado final de dicha evaluación, la AEMPS, como medida de precaución, recomienda a los profesionales sanitarios:

- Antes de administrar la primera dosis de Gilenya®, se realizará un electrocardiograma basal a todos los pacientes.
- A lo largo de las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis de Gilenya®, se deberá realizar una estrecha vigilancia del paciente de acuerdo con lo siguiente:
  - Monitorización electrocardiográfica continúa.
  - Mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca al menos cada hora.
  - Si durante estas 6 primeras horas postratamiento el paciente presenta algún signo o síntoma de alteración de la función cardiaca, será necesario prolongar el tiempo de monitorización.
  - Se deberá instruir a los pacientes para que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si presentan algún signo o síntoma de afectación de la función cardiaca

### Ensayos clínicos

Se incluyen los datos valorados de seguridad del ensayo TRANSFORMS comparativo entre fingolimod e interferón beta 1A.

<b>Referencia:</b> <b>Cohen JA, Barkhof F et al. Oral fingolimod or intramuscular interferón for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:402-15 (TRANSFORMS)</b>						
-Nº de pacientes: 1292 pacientes						
-Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a interferón β-1 A., doble enmascaramiento						
-Tratamiento grupo activo: fingolimod 1,25 mg/día o fingolimod 0,5 mg/día						
-Tratamiento grupo control: interferón β-1A 30 µg/semana vía intramuscular						
<b>Resultados de seguridad</b>						
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Fingolimod 1.25 mg (n=420)</b>	<b>Fingolimod 0,5 mg (N=429)*</b>	<b>Interferón beta 1 A (N= 431)</b>	<b>RAR (IC 95%) (para fingolimod 0,5mg)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
- cualquier efecto adverso	90.5%	86%	91.6%	-5,6	NS	-
- cualquier efecto adverso que lleva a la discontinuación del tratamiento	10%	5.6%	3.7%	1,9	NS	

- efectos adversos severos	10.7%	7 %	5.8%	1.2	ns	
- muerte	0.5%	0%	0%	-		
- bradicardia o bradicardia sinusal	2.4%	0.5%	0%	0,5%	ns	
- bloqueo atrioventricular de primer grado	0.5%	0.2%	0%	-	ns	
- infección por herpes virus	0.7%	0.2%	0,2%	-	-	
- carcinoma baso celular	0.5%	0.7%	0,2%	-	ns	
- Melanoma	0%	0.7%	0%	0,7	ns	
- cáncer de mama	0.5%	0.5%	0%	0,5		
- disnea	0.5%	0%	0%			
<b>Efectos adversos reportados mas frecuentemente</b>						
- nasofaringitis	22.1%	20.5%	20.4%	0,1	ns	
- infección del tracto respiratorio superior	8.6%	7.2%	6.3%	0,9		
- influenza	6.7%	6.8%	7.4%	0,6		
- infección urinaria	5.7%	6.1%	5.1%	1		
- infección por herpesvirus	5.5%	2.1%	2.8%			
- cefalea	22.9%	23.1%	20.4%			

Los efectos adversos notificados fueron similares en los tres grupos de pacientes, oscilando entre el 86-92% y entre 3,7-10% para aquellos que requirieron interrumpir el tratamiento.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

En las fuentes secundarias descritas anteriormente se hace especial hincapié en la necesidad de verificar la seguridad a largo plazo de fingolimod, así como realizar una monitorización de los pacientes, especialmente en la primera administración, para detectar las complicaciones cardiacas y otros eventos adversos graves que puedan aparecer.

**Guías clínicas:** No se han encontrado referencias del fármaco relativas a seguridad en guías de práctica clínica (NICE) ni evaluaciones del fármaco por otros organismos independientes.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales, contraindicaciones, interacciones

- Embarazo: Estudios en animales han demostrado que existe riesgo teratogénico a dosis altas (categoría C); no existen estudios controlados en mujeres embarazadas, por lo que se recomienda evitar su uso durante el embarazo. Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que puedan estar embarazadas, es necesario disponer de un resultado negativo del test de embarazo. Durante el tratamiento en mujeres en edad fértil, se recomienda una anticoncepción activa durante el tratamiento con fingolimod y hasta 2 meses después de haberlo finalizado. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se recomienda la discontinuación del mismo.

-Lactancia: Se desconoce si el bromuro de fingolimod se excreta en la leche humana. Los estudios en animales han mostrado que el fingolimod se elimina en la leche.

- Insuficiencia Renal: no se requieren ajustes de dosis. No obstante no hay estudios específicos en este tipo de población

- Insuficiencia hepática: no requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe evitar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En los ensayos clínicos, un 8% de pacientes experimentaron elevación de niveles de transaminasas 3 veces por encima de los valores normales, a dosis de 0,5mg, frente a un 2% placebo. Un 2% tuvo una elevación de 5 veces los valores normales (vs. 1% del placebo). En todos los casos los valores de transaminasas volvieron a los niveles normales al suspender el tratamiento.

- Población pediátrica: no se han realizado estudios en pacientes menores de 18 años. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de

los ensayos realizados con fingolimod en uno o más grupos de la población pediátrica en esclerosis múltiple

- Pacientes con edad avanzada: no existen datos específicos en pacientes de edad superior a 65 años, por lo que se recomienda utilizar fingolimod con precaución en este grupo de edad.

- Contraindicaciones: su uso está contraindicado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia conocida, con elevado riesgo de infecciones oportunistas, con infecciones activas graves y/o crónicas, con procesos cancerígenos activos (excepto carcinoma cutáneo de células basales) o con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C). También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Valorar los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

- Interacciones:

El fingolimod no afecta a la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450 pero sí presenta interacciones con los siguientes medicamentos

- Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.
- Vacunas: evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con fingolimod y hasta 2 meses después de haberlo finalizado.
- Antiarrítmicos de clase Ia y III: precaución debido al riesgo de alterar el ritmo cardíaco. Monitorizar a estos pacientes durante el inicio de tratamiento con fingolimod.
- Betabloqueantes: El uso concomitante con atenolol produjo una reducción adicional del 15% del ritmo cardíaco. Al inicio del tratamiento, en pacientes que reciban fármacos que reduzcan el ritmo cardíaco (por ej., verapamil, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina), debe tenerse especial precaución, considerando la relación beneficio-riesgo.
- La administración concomitante con ketoconazol sistémico causó un incremento de un 70% en la exposición a fingolimod.

- Monitorización y seguimiento:

1. Observación de los pacientes durante 6 horas posteriores a la primera administración para detectar signos y síntomas de bradicardia. Se recomienda realizar un ECG previo al inicio del tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento durante más de 2 semanas, con la reanudación del tratamiento deben aplicarse las mismas precauciones que con el inicio de tratamiento

2. Para identificar factores de riesgo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular y, si no se dispone de electrocardiograma reciente (realizado en los 6 meses previos), se deberá realizar uno en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos, con factores de riesgo cardíaco o con frecuencia cardíaca inferior a 55 lpm o ritmo irregular.

3. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo antes del inicio (si no se dispone de uno realizado en los 6 meses previos) ante el riesgo aumentado de padecer infecciones.

Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica, y cuando exista signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l$  debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l$ . El inicio del tratamiento con el fármaco debe posponerse en pacientes con infección activa grave

4. Se debe evitar el uso de vacunas con virus vivos durante y 2 meses después del tratamiento con fingolimod.

5. Se recomienda realizar una revisión oftalmológica previa al tratamiento y a los 3-4 meses del inicio del tratamiento por el riesgo de edema macular. Especial atención a los pacientes diabéticos o con uveítis.

6. Se deben determinar los niveles de enzimas hepáticas y de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento (si no se dispone de estos datos en los 6 meses previos).

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.** Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	medicamento					
	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas FINGOLIMOD	BETAFERON®/ EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas INTERFERÓN β1B	REBIF® 44 12 jeringas INTERFERÓN β1B	REBIF® 22 12 jeringas INTERFERÓN β1B	AVONEX 30mcg 4 jeringas INTERFERÓN β1A	COPAXONE® 28 jeringas ACETATO DE GLATIRAMERO
Precio unitario (PVL+IVA-7.5%)	1539,20 €	899,60 €	1.213,90 €	809,28 €	869,25 €	812,50 €
Posología	0,5 mg / día	8 MUI / 48 horas	44 mcg / 3 veces semana	22 mcg / 3 veces semana	30 mcg / semana	20 mg / día
Coste día	54,97 €	29,98 €	43,35 €	28,290 €	31,04 €	29,02 €
Coste tratamiento/año	20.064 €	10.945,13 €	15.824,05 €	10.549,54 €	11.329 €	10.591,52 €

\* Los costes mostrados son el PVL +IVA (menos el 7.5% del RD 8/2010)

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Natalizumab 300 mg vial	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas FINGOLIMOD
Precio unitario (PVL+IVA)	1.574 €	1539,20 €
Posología	300 mg iv/4 semanas	0,5 mg / día
Coste día	52,46 €	54,97 €
Coste tratamiento/año	20.462 €	20.064 €

\* Los costes mostrados son el PVL + IVA (menos el 7.5% del RD 8/2010)

**7.2.b-Coste eficacia incremental. Datos propios y estudios publicados**

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Diferencia	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
TRANSFORMS	Tasa	Tasa de recaídas	Interferón beta im	0,17 recaídas/año	8.733 €	

Coste Efectividad incremental = (Coste por paciente de opción a – Coste por paciente de opción b) / (Efectividad de a – Efectividad de b)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo TRANSFORMS y el coste del tratamiento, para evitar 0,13 recaídas /año/paciente, el coste adicional estimado es de 8.733 € por paciente y año.

El diseño de los estudios pivotaes y la inclusión de poblaciones con características basales diferentes dificultan la realización de comparaciones indirectas En el caso de natalizumab, ante la ausencia de evidencia que indique la superioridad de un tratamiento frente al otro en gran parte de los pacientes, el análisis económico que se ha considerado más idóneo es el de minimización de costes. En este caso, el coste incremental sería de - 400 €/año.

**7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

Se desconoce el número de pacientes que pueden ser candidatos a recibir tratamiento con este fármaco.

#### **7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

Dadas las características del fármaco, no es esperable que tenga impacto sobre la prescripción de Atención Primaria.

### **8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

#### **8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

##### **Eficacia:**

-Fingolimod se ha autorizado como terapia de “segunda línea” en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente y enfermedad activa a pesar del tratamiento con interferón  $\beta$ .

-Los resultados de eficacia se apoyan en 2 ensayos pivotaes, uno de ellos frente a comparador activo, IFN beta- 1<sup>a</sup> y otro frente a placebo.

-Ha demostrado superioridad en la reducción del número de recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recurrente, tanto frente a placebo como frente a interferón  $\beta$ 1a vía intramuscular, aunque no ha demostrado esta superioridad en la reducción de la progresión de la discapacidad.

-Se desconoce su eficacia frente a otras terapias utilizadas en el tratamiento de la esclerosis múltiple de mayor eficacia que interferón  $\beta$ 1a vía intramuscular y frente a natalizumab, fármaco aprobado con la misma indicación.

-Se desconoce su implicación a largo plazo en la reducción de la discapacidad.

##### **Seguridad:**

-Fingolimod es un medicamento de reciente comercialización con un mecanismo de acción nuevo. Por tanto, la información sobre su seguridad es limitada.

-Actualmente se encuentra en reevaluación, por parte de las agencias reguladoras, su perfil beneficio-riesgo debido a las muertes súbitas e infartos mortales producidos tras su administración. Se debe establecer mecanismos especiales de vigilancia en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

-En los ensayos clínicos realizados, los efectos adversos más frecuentes han sido infecciones herpéticas y del tracto respiratorio, cefalea, fatiga y alteraciones asintomáticas en los niveles de enzimas hepáticas, apareciendo en más del 10% de los pacientes tratados con fingolimod.

-Los efectos adversos más graves que se han presentado son las alteraciones cardíacas, las infecciones graves, neoplasias y edema macular entre otros.

-Tanto el número total de eventos adversos graves como el de aquellos que obligaron a discontinuar el tratamiento fue sustancialmente mayor en el grupo de pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod.

##### **Coste**

El coste de fingolimod es mayor que con interferón  $\beta$ -1a, con un coste incremental por paciente que oscila entre 8733 - 12.500 €/año/paciente, dependiendo del fármaco comparativo (y utilizando exclusivamente el PVL para todos los medicamentos).

## 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Hay que tener en cuenta que según un reciente consenso de la Sociedad Española de Neurología, se considera una buena opción en pacientes con EMRR sin elevada actividad ni acúmulo de discapacidad asociada a las recaídas, el cambio de inmunosupresor (incremento de dosis de Interferón o cambio a Interferón /AG si no lo había recibido antes), previo al paso a tratamiento de segunda línea (natalizumab/fingolimod).

Por ello, en el caso de pacientes con brotes sin efectos clínicamente significativos, se recomienda:

- En tratamiento con interferón (al menos durante 1 año): Incrementar la dosis de interferón, o iniciar tratamiento con acetato de glatiramero si el título de anticuerpos anti-IFN es elevado.
- En tratamiento con Glatiramero (al menos durante 1 año): Iniciar tratamiento con IFN.

\*\*El tratamiento con fármacos inmunosupresores se considera tratamiento de primera línea, independientemente del número de los mismos utilizados.

### Lugar en terapéutica de fingolimod:

Propuesta:

Fingolimod está aprobado en el tratamiento de segunda línea en pacientes con EMRR con:

1. Elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con beta-interferón o AG al menos durante un año (ver apartado anterior).
2. Pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante con evolución rápida de su gravedad (dos o más recaídas incapacitantes en un año, y con una o más lesiones cerebrales realizadas con gadolinio en resonancia magnética o un incremento significativo en el número y volumen de las lesiones en T2 de la resonancia magnética comparado con resonancias previas).

Fingolimod está aprobado en las mismas indicaciones que natalizumab. Cuando se analizan los resultados de eficacia de ambos fármacos frente a placebo (ver tabla en el siguiente apartado) se observa que las respuestas en los grupos tratamientos muestran que ambas opciones reducen el número de recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recurrente, aunque es necesario estudios con mayor seguimiento para establecer esta misma superioridad en la reducción de la progresión de la discapacidad.

**Por todo ello: En pacientes candidatos a segunda línea, sin contraindicación a fingolimod o natalizumab, ambos fármacos son considerados opciones igualmente válidas de tratamiento, por lo que la elección de uno u otro debería ser realizada, principalmente, teniendo en cuenta criterios de eficiencia.**

## 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

## 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

La inclusión de fingolimod conllevaría una reducción del número de pacientes tratados con natalizumab, aunque también es posible que disminuya el número de pacientes tratados con interferón o acetato de glatiramero.

**8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).**

Natalizumab y fingolimod tiene las mismas indicaciones en ficha técnica.

Debido a los diferentes seguimientos, características basales de los pacientes y diseño de los ensayos pivotaes de ambos fármacos, no ha sido posible realizar un análisis de comparaciones indirectas entre ambos fármacos.

A continuación se presentan los resultados, de forma resumida, del ensayo pivotal de natalizumab vs. Placebo.

Tabla 3. Resultados eficacia de Natalizaumab vs. Placebo.

Variable	Natalizumab	Placebo
<i>Variable principal</i> Tasa de recaída (ARR) al año en valor absoluto (nº de recaídas)	0.27 (0.21-0.33)	0.78 (0.64-0.94)*
Porcentaje de pacientes libres de recaídas en el 1er año	76%	53%
Probabilidad acumulada de progresión sostenida de la incapacidad <sup>1</sup> . (%)	17%	29%*
Nº medio de T2 hiperintensas nuevas o aumentadas	1.9±9.2	11.0±15.7
Nº medio de lesiones detectadas por RMN con gadolinio	0.1±1.4	1.2±3.9

\*=p<0.001



**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Informe EPAR de la EMEA disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002202/WC500104529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf)  
Consultado el 31 de marzo de 2011
2. Informe CDER de la FDA disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022527Orig1s000medr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000medr.pdf)  
Consultado el 31 de marzo de 2011
3. Kappos L, Radue EW et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401
4. Cohen JA, Barkhof F et al. Oral fingolimod or intramuscular interferón for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15
5. Kappos L, Antel J et al. Oral fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-40
6. Comi G, O'Connor P et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler* 2010;16:197-207.
7. Wiendl H, Toyka Kv et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
8. Takabe K, Paugh SW et al. Inside-out signaling of sphingosine-1-phosphate: therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 2008;60:181-95
9. Brown BA, Kantesaria PP et al. Fingolimod: a novel immunosuppressant for multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1660-8
10. Panitch H, Googin DS et al. Randomized, comparative study of interferón beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-506.
11. Barbero P, Bergui M et al. Every-other-day interferón beta-1b versus once-weekly interferón beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler.* 2006;12:72-6
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Response to consultation comments on the draft dcope for the technology appraisal of Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.
13. National Multiple Sclerosis Society. FDA panel recommends approval of oral fingolimod for relapsing MS—if agency follows advice, it would become first oral disease-modifying therapy for MS. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org/news/news-detail/index.aspx?nid=3338>.
14. Fox EJ. Emerging oral agents for multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2010;16:219-26.
15. Carroll WM. Oral therapy for multiple sclerosis – sea change or incremental step? *N Engl J Med* 2010;362:456-8
16. Criterios de utilización de inmunomoduladores para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comité Asesor de la Esclerosis Múltiple. Actualizado 10 de Septiembre de 2007. Consultado el 25 de Marzo de 2011. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/criteriosUtilInmunoModuTratEM.pdf>.

## EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 14/01/21012

Decisión adoptada por el Comité: **C-2**. FINGOLIMOD y NATALIZUMAB son *de una eficacia y seguridad comparable* para la indicación propuesta. Se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, **SE INCLUYEN EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES (ATE\*) para la gran mayoría de los pacientes.**

*\* La declaración como ATE no necesariamente implica demostración de equivalencia terapéutica. Se basa en que, en la mayoría de los pacientes, no hay resultados objetivos de eficacia/seguridad que obliguen a decantarse por un fármaco o por otro en la decisión terapéutica. Por tanto, es razonable y exigible, para un aprovechamiento adecuado de los recursos, utilizar el que resulte más ventajoso a nivel de gestión económica, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes concretos.*

### ANEXO APARTADO 1 del informe modelo completo

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, xxxxx y xxxxx declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

**ANEXO****APARTADO 5.2.b del informe modelo base**

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD) Estudio D2302, TRANSFORMS [2] Cohen et al.	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD (ensayo TRANSFORMS)		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?		
-¿El comparador es adecuado?		
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?		
-¿El seguimiento ha sido completo?		
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?		
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	si	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	si	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	si	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Montse Figueras/ Ana Gobart Health Economics/ Medical Advisor Novartis Farmacéutica S.A.	<p>Precios y costes calculados en el informe:  <u>Pág. 1. Punto 3.</u> En la <i>tabla de presentaciones y precio</i>. El precio que aparece (1.600€) corresponde al precio en PVL sin IVA por unidad (pack), lo que supone un coste por cápsula de 57,14€ sin IVA. En el documento consta que se trata del coste con IVA.  <u>Pág. 13. Punto 7.1.</u> <i>Tabla de comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativas.</i> Según la posología que se describe en la tabla, basada en la ficha técnica de los diferentes medicamentos, natalizumab (Tysabri) se administra una vez cada 4 semanas, por lo que en PVL-7,5%+IVA correspondería a <math>1.574/28=56,2€/día</math> y a un coste anual de <math>56,2*365días=20.526,7€/al\ año</math>.  <u>Págs 12 y 13:</u> Revisar pies de tabla: El descuento del 7,5% se aplica a PVL y después el IVA</p> <p><u>Págs. 12 y 13.</u> El coste tratamiento/año de fingolimod (Gilenya) es diferente en la tabla de la pág. 13 con respecto a la de la pág. 12. El cálculo debería ser en PVL- 7,5%+IVA= <math>54,96€/día *365días=20.064,57€</math>.</p> <p><u>Pág. 13. Punto 7.2.b.</u> <i>Tabla de Coste eficacia incremental (CEI):</i>  El cálculo del coste incremental con respecto a interferón beta 1a intramuscular según la tabla de la Pág. 12, y lo comentado en el presente texto sería de 20.064-11.331€=8.733€ (en el documento consta 13.500€).</p> <p>Por otra parte el cálculo de la eficacia de fingolimod 0,5mg con respecto a Interferón beta 1a intramuscular es <math>0,33-0,16=0,17</math> (según consta en la página 5 basado en el ensayo clínico TRANSFORMS).</p> <p><b><u>Pág. 13. Punto 7.2.b.</u> Con respecto al dato de minimización de costes versus natalizumab (Tysabri), y en consecuencia con el comentario de la tabla de comparación de tratamientos realizada anteriormente, el cálculo del coste incremental sería de -462€/año.</b></p>	<p>Efectivamente, dependiendo de cómo se calcule el coste, éste puede variar entre 18.888-20.462 €. Es más correcta la cifra de 20.462 (cálculo por días igual que en el caso de fingolimod)</p> <p>Modificado en el informe</p> <p>Modificado</p> <p>Cambiado. Efectivamente a PVI - 7,5 % + 4% IVA son <b>8733 € incrementales.</b></p> <p>Modificado</p>
Montse Figueras/ Ana Gobart Health Economics/ Medical Advisor Novartis Farmacéutica S.A.	<p><u>Evaluación de la eficacia de Gilenya (Punto 5):</u>  <u>Pág. 4. Punto 5.2.a:</u> <i>Tabla 1:</i> El RAR calculado del resultado "pacientes sin progresión de la discapacidad, confirmada tras 3 meses" debería ser 7,5% para la dosis de fingolimod 1,25mg y de 6,4% para fingolimod 0,5mg. De acuerdo a ello los NNT serían respectivamente 13 y 16.</p> <p><u>Pág. 5. Punto 5.2.a:</u> <i>Tabla 2:</i> NNT con fingolimod 0,5mg es de 8 (<math>1/12,4=0,081</math>) para tener un paciente sin recaída.</p> <p><u>Pág. 7. Punto 5.2.b:</u>  <u>Ensayo FREEDOMS</u>  <u>Validez interna:</u> En el informe se destaca como limitación del estudio el elevado porcentaje de pérdidas, superior al 20% en dos de los grupos. En la publicación del estudio (1), en el apartado de "Statistical analysis" se detalla el cálculo del tamaño muestral basado en una publicación previa (2) y asumiendo un 25% de pérdidas. Al final del estudio las</p>	<p>Se ha modificado, aunque en el caso de la dosis de 1,25 mg el NNT sería 16 (1/6,4).</p> <p>NO es correcto, un NNT de 8,1 debe redondearse a 9. No se modifica.</p> <p>El hecho de que el cálculo del tamaño muestral estuviese hecho asumiendo unas pérdidas del 25% lo único quiere decir que va a ser posible</p>

	<p>pérdidas fueron: 13,5% en el grupo de fingolimod 0,5mg y 20,6% en el grupo placebo, por lo que no se sobrepasa el supuesto inicial ni consecuentemente la fiabilidad de los resultados. En el grupo de fingolimod 1.25mg las pérdidas son algo mayores; 27,5%, sin embargo esta dosis no está autorizada.</p> <p><u>Ensayo TRANSFORMS.</u></p> <p><u>Validez interna:</u> Se describe en el informe que el elevado número de pérdidas es una limitación importante de este ensayo. En la publicación del mismo (3), se encuentra especificado el número de pacientes que se espera perder; concretamente 57 por año y por grupo de de estudio. Al final del estudio las pérdidas son de 31 pacientes en el grupo de 0,5mg, 45 en placebo y 51 en el grupo de 1,25mg. Todos ellos se encuentran por debajo de la cantidad que se asume en el cálculo de la muestra, por lo que no se vería limitada la validez interna de los resultados.</p> <p><u>Validez externa:</u></p> <p><u>1.a.</u> Interferón beta 1a intramuscular fue elegido como comparador activo debido a su menor frecuencia de administración (vía intramuscular 1 vez/semana). Este es un esquema adecuado de tratamiento si pensamos que el diseño del estudio exigía un doble ciego con doble enmascaramiento, y todos los pacientes debían recibir una dosis oral diaria y una dosis intramuscular semanal, ya sea de fármaco activo o de placebo. Por otra parte, en el momento en el que se diseña el estudio todas las terapias de primera línea habían demostrado una eficacia similar, que oscilaba entre el 30 y el 35% de efecto sobre brotes. En el estudio TRANSFORMS, el Interferón beta 1a intramuscular mostró un comportamiento acorde con estos datos, con una reducción del 30% sobre brotes (4-5).</p> <p><u>1.b.</u> El documento especifica para ambos ensayos clínicos "<i>En la población seleccionada el fármaco actualmente considerado de elección es natalizumab: Especialmente en aquel subgrupo de pacientes que ha experimentado una recaída y que continúan con el tratamiento al que han fallado</i>" No existe evidencia para argumentar esta afirmación, ya que natalizumab en monoterapia sólo se ha evaluado frente a placebo y en un grupo de población que no había sido tratada previamente (Se excluyeron: Pacientes tratados con interferón beta, acetato glatirámico o ambos durante más de 6 meses) (6).</p> <p><u>Pág. 8.</u> Aprovechamos para mencionar un estudio que publica los resultados de las variables de calidad de vida asociados al estudio TRANSFORMS. La escala empleada para evaluar la calidad de vida asociada a la salud fue la HAQUAMS. A pesar que los resultados en el estudio de extensión pueden tener menos fuerza por no existir grupo placebo y el cambio de los pacientes a una dosis menor, los resultados a seis meses respaldan el supuesto de que fingolimod oral tienen un efecto</p>	<p>demostrar diferencias estadísticamente significativas en las variables (el tamaño de los grupos va a ser suficiente), sin embargo <b>las diferencias sistemáticas que se producen entre los grupos por la pérdida de participantes durante el estudio se conoce como sesgo de desgaste.</b> <b>Cuanto mayor es el número de pacientes perdidos mayor es el sesgo que puede presentar el ensayo que en los ensayos clínicos donde los grupos tienen elevada s pérdidas pueden ver comprometida su validez (Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente ó</b></p> <p><b>No</b> se considera esta alegación por los motivos referidos en el informe, página 7 aparados 1.a, 1.b</p>
--	--	---

	beneficioso en la fatiga y la depresión, y los resultados a 24 meses indican que este efecto se mantiene en el tiempo (7).	
Montse Figueras/ Ana Gobart Health Economics/ Medical Advisor Novartis Farmacéutica S.A.	<p><u>Pág. 3 Punto 4.5.</u> En ambas tablas dónde indica "Gilenya 0,5mg 30 cápsulas" cambiar por "Gilenya 0,5mg 28 cápsulas". En ambas tablas aparece la siguiente expresión en referencia a Gilenya: "Indicado para pacientes con EMRR en brotes" y "Tras fracaso a los diferentes interferones". Sin embargo la ficha técnica de Gilenya especifica: indicación en monoterapia en esclerosis múltiple remitente-recurrente en: a) Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta y b) Pacientes con enfermedad grave y de evolución rápida.</p> <p><u>Pág. 9. Punto 6.1.</u> Neoplasias. La ficha técnica describe (citado textualmente): <i>Linfomas: Durante el programa clínico se han notificado 3 casos de linfoma, incluyendo un caso mortal de linfoma positivo de células B por virus Epstein Barr (EBV) en una población de más de 4.000 pacientes (aproximadamente 10.000 pacientes-año) de Esclerosis Múltiple expuestos a fingolimod a la dosis recomendada de 0,5 mg o superior. Esta incidencia de 3 de cada 10.000 pacientes-año (95% IC: 0,6-8,8 de cada 10.000 pacientes-año) es comparable a una incidencia de 1,9 de cada 10.000 pacientes en la población general. Por que consideramos que no se puede realizar la afirmación "...por lo que no se puede descartar que exista una relación causal entre estos casos y la administración de fingolimod".</i></p> <p><u>Pág. 10. Punto 6.2.</u> Seguridad. En la tabla, el cálculo de la reducción absoluta del riesgo (RAR) está calculada con una dosis no aprobada de Gilenya (1,25mg). Los cálculos deberían realizarse con la dosis aprobada (0,5mg de fingolimod).</p> <p><u>Pág. 12. Punto 6.4:</u> Dónde figura: "evitar el uso de virus vivos durante...", según ficha técnica debería constar (citado textualmente) "El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello debe evitarse su uso".</p>	<p>Modificado</p> <p>La afirmación se realizó en relación al desarrollo de neoplasias en general, no sólo linfomas, ya que "One problem to emerge during the extension phase was a higher rate of skin malignancy than would be expected: 3 basal cell carcinomas, 3 squamous cell carcinomas, and 1 melanoma" Se modifica el informe para aclararlo.</p> <p>Parece lógico. En cualquier caso este apartado se ha modificado para incluir la alerta de la AGEMED.</p> <p>Modificado. Faltaba la palabra vacuna.</p>