

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	FINGOLIMOD
Nombre comercial y presentaciones:	▲ GILENYA® (Novartis Pharma) 0,5 mg 28 cápsulas duras
Precio unitario (PVL + IVA):	PVL: 1.600 € -7,5% + IVA 4%= 1.539 €
Condiciones de dispensación:	Uso hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado
Fecha de autorización:	24/03/2011
Código ATC ¹ /DDD:	L04AA27/ 0,5 mg
Excipientes de declaración obligatoria:	Manitol

INTRODUCCIÓN

Esclerosis múltiple

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) para la que no se dispone en la actualidad de ningún tratamiento curativo ni estrategia preventiva. El pronóstico de la EM es grave y la mayoría de los pacientes acaban con una discapacidad neurológica que limita el desarrollo normal de sus vidas. En el área geográfica de Euskadi la prevalencia estimada es de entre 80-100/100.000 hab. De hecho la EM es la causa más frecuente de incapacidad por enfermedad de las personas jóvenes.

La EM es una enfermedad que empieza en la juventud (la máxima incidencia es entre los 25-30 años) y que es el doble de frecuente en las mujeres que en los hombres. La evolución clínica inicial más frecuente (90% de los pacientes) es con recaídas y remisiones (EMRR). En la EMRR los pacientes presentan síntomas atribuibles a cualquier topografía del SNC (neuritis óptica, trastornos sensitivos, paresia piramidal, trastornos cerebelosos, etc.) que se instauran en horas-días (recaída) y que espontáneamente tienden a la mejoría (remisión) con o sin secuelas. Los brotes se suceden a lo largo de la evolución de la enfermedad. Al cabo de 15-20 años del inicio de la enfermedad la evolución de la EM se hace "secundariamente progresiva" (EMSP). En la EMSP los brotes están ausentes o son muy escasos, pero el paciente se deteriora de manera lenta y continua. Algunos enfermos, aproximadamente el 10%, nunca presentan brotes y desde su comienzo la EM evoluciona como una enfermedad neurodegenerativa.

Los síntomas de las recaídas son consecuencia de la aparición de lesiones inflamatorias en la sustancia blanca del SNC. La inflamación se resuelve dejando la zona desmielinizada y con astrogliosis. Estas lesiones van surgiendo a lo largo del tiempo en diferentes topografías del SNC. En la patogenia de estas lesiones inflamatorias están implicados de manera protagonista los linfocitos T autoreactivos frente a componentes de la mielina; aunque es casi seguro que otros elementos del sistema inmunológico también están necesariamente implicados. En las formas progresivas el sustrato patológico es un daño axonal que en gran parte es debido a un estado de inflamación difuso de todo el SNC que se va desarrollando con el transcurso de la enfermedad.

Tratamiento

Los medicamentos "de primera línea" para el tratamiento de la EMRR son inmunomoduladores: interferón (IFN) beta 1-a S.C. o I.M., IFN beta 1-b S.C., y acetato de glatirámico S.C. Estos fármacos son claramente eficaces para reducir el riesgo de recaídas (entre el 28-33%) y para reducir la discapacidad a corto plazo. Estudios retrospectivos recientes avalan su eficacia parcial para retrasar la incapacidad a largo plazo y la mortalidad. En la actualidad estos medicamentos también están indicados para el tratamiento del primer episodio con alta probabilidad de conversión a EMRR; y consiguen retrasar la segunda recaída hasta en 1 año con respecto al grupo placebo.

Cuando los inmunomoduladores fracasan y el paciente sigue presentando brotes y deterioro neurológico se utilizan medicamentos inmunosupresores: el natalizumab y la mitoxantrona. El

natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la α 4-integrina, que impide el paso de los linfocitos T al SNC. El natalizumab reduce la tasa de recaídas en un 67% con respecto al placebo. Esta elevada eficacia tiene la contrapartida de asociarse a un riesgo de desarrollar una leucoencefalopatía multifocal progresiva de aproximadamente 1/1.000 pacientes tratados. La mitoxantrona tiene en la actualidad una indicación marginal porque se apoya en ensayos clínicos con limitaciones metodológicas importantes y porque se asocia a complicaciones graves y frecuentes (miocardiopatía, esterilidad, menopausia precoz, leucemia, infecciones oportunistas, etc.).

INDICACIONES APROBADAS ³

EMA: Fingolimod (FNG) está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la EMRR **muy activa** para los siguientes grupos de pacientes adultos:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un IFN beta. Estos pacientes se pueden definir como aquellos que no han respondido a un curso completo y adecuado de IFN beta (normalmente al menos un año de tratamiento). Los pacientes deberían haber tenido al menos una recidiva en el año anterior mientras estaban con tratamiento, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en resonancia magnética (RM) craneal o al menos una lesión realizada con gadolinio. También se podría definir un "no respondedor" como un paciente con una tasa de recidivas igual o mayor, o recidivas activas graves, en comparación con el año anterior.

- Pacientes con EMRR grave con evolución rápida de su gravedad definida por dos o más brotes discapacitantes en un año, y con una o más lesiones cerebrales realizadas con gadolinio en RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

FDA: Se aprueba como tratamiento de primera línea para las formas recurrentes de esclerosis múltiple.

MECANISMO DE ACCIÓN ^{3,4}

FNG es un análogo de la esfingosina 1-fosfato (S1P). Los receptores de S1P se expresan en un amplio rango de tipos de células (incluyendo linfocitos y células neurales) y se distribuyen tanto en el SNC como en el sistema inmune y el sistema cardiovascular, entre otros. El FNG es fosforilado por la esfingosina quinasa a su metabolito activo, que actúa modulando 4 de los cinco receptores de S1P identificados (S1P1, 3, 4 y 5).

Su efecto en EM se debe a acciones mediadas por el receptor, tanto sobre el sistema inmune, como en el SNC. Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, FNG fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y una disminución de los linfocitos circulantes, sin afectar la función del linfocito. Dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

Estudios *in vitro* y modelos animales indican que FNG también podría tener efecto neuroprotector gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

FARMACOCINÉTICA ^{3,7}

Absorción. Tiene una biodisponibilidad oral absoluta del 93% sin influencia de las comidas. El tiempo en alcanzar el pico máximo de concentración es de 12 a 16 horas.

Distribución. El volumen de distribución es de 1.200 +/- 260 L, lo que indica una amplia distribución del FNG en tejidos. Tanto el FNG como el fosfato de FNG, metabolito activo, se unen a proteínas plasmáticas en un 99,7%. Un 86% del FNG y un 14% del fosfato de FNG se distribuyen por células de la serie roja.

Metabolismo. La biotransformación ocurre de tres formas distintas: por fosforilación al enantiómero (s) de fosfato de FNG, por oxidación en el citocromo P450, en concreto por la isoenzima 4F2 y posterior degradación de metabolitos inactivos y, por último, formación de un análogo inactivo de FNG.

También se metaboliza, en menor medida, por el CYP2D6, 2E1, 3A4, y 4F12; de manera que inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden alterar la concentración de FNG.

Eliminación. Tras la administración oral, alrededor del 81% de la dosis se excreta en orina como metabolitos inactivos. La excreción en heces representa menos del 2,5 % de la dosis.

El aclaramiento total de FNG es de 6,3 +/- 2,3 L/h y la semivida de eliminación de 6-9 días. La eliminación no se modifica en la insuficiencia hepática leve, pero la vida media aumenta aproximadamente un 50% en la insuficiencia hepática moderada o grave. Por lo tanto, FNG no requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática, aunque no debe utilizarse en pacientes con Child Pugh clase C.

La farmacocinética del FNG no difiere en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ³

La dosis recomendada es de 0,5 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Se debe observar al paciente durante 6 horas después de la primera dosis y tras una interrupción del tratamiento de más de dos semanas, con el fin de monitorizar posibles signos de bradicardia.

El cambio de tratamiento de IFN beta o acetato de glatirámero a FNG, puede hacerse directamente, si no existen signos de anomalías para el tratamiento previo. El natalizumab debido a su larga vida media requiere un periodo de aclarado de 2-3 meses.

En cambio, después de la interrupción del tratamiento con FNG es necesario esperar 6 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA ^{3,4-7}

Hay 2 estudios pivotaes (D2301 y D2302) en fase III, uno frente a placebo y el segundo frente a un comparador activo, que estudian la eficacia de las dosis de FNG 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes con EMRR.

Un 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. Para los estudios en fase III se seleccionaron las dosis de 1,25mg y 0,5mg.

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.

El estudio FREEDOMS (D2301), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 24 meses de duración, incluía pacientes con EMRR que fueron randomizados a tres grupos: FNG 1,25mg, 0,5mg y placebo. El objetivo principal fue la tasa anualizada de recidivas (número de recidivas por año en los 24 meses), que resultó ser de 0,16 para el FNG 1,25mg; 0,18 para el FNG 0,5mg y 0,4 para el placebo. La diferencia en la tasa entre los pacientes tratados con FNG respecto al placebo fue significativa, no encontrándose diferencias significativas entre las dos dosis de FNG.

El porcentaje de pacientes sin progresión en la escala EDSS, confirmada a los 3 meses, también fue significativamente superior en el grupo de FNG respecto a placebo (83,4% para FNG 1,25mg; 82,3% para el FNG 0,5mg y 75,9% para el placebo). Tampoco hubo diferencias en los resultados en función de la dosis de 1,25 mg o de 0,5 mg.

Comparando con placebo, ambas dosis de FNG redujeron la tasa de recidiva tanto en pacientes que no habían recibido anteriormente tratamientos modificadores de la enfermedad como en aquellos que sí lo habían recibido ($p < 0,001$).

El estudio TRANSFORMS (D2302), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 12 meses de duración y pacientes con EMRR, que valoraba la eficacia y seguridad del FNG 1,25mg y 0,5mg oral frente a IFN beta-1a semanal e IM.

La tasa anualizada de recidivas fue de 0,20 para el FNG 1,25mg; de 0,16 para el FNG 0,5mg; y 0,33 para el IFN beta. La diferencia fue significativamente menor en los pacientes tratados con FNG que en los tratados con IFN IM.

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 (93,3% FNG 1,25mg; 94,1% FNG 0,5mg y 92,1% IFN beta-1a).

En el análisis de subgrupos posterior, en el subgrupo de pacientes tratados previamente y con actividad clínica, 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.

Consideraciones sobre los ensayos clínicos de eficacia

El estudio FREEDOMS tiene una duración (2 años) y metodología adecuada a las recomendaciones de la EMA. Tanto el objetivo principal, la tasa anualizada de recidivas, como los objetivos secundarios, tiempo a la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, también se ajustan a dichas guías.

En ambos estudios se observó una eficacia significativamente superior con FNG en comparación con placebo y no hubo diferencias significativas entre las dos dosis de FNG.

Considerando el perfil de seguridad del FNG, la EMA consideró el beneficio- riesgo del FNG negativo para la indicación inicialmente solicitada en adultos con EMRR para reducir la frecuencia de recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad y solicitó un análisis "post-hoc" en el subgrupo de pacientes con EMRR muy activa, donde se confirmaron los datos positivos de eficacia.

SEGURIDAD ^{3,5,6,8}

Los datos de seguridad se obtuvieron principalmente de los dos estudios pivotaes (FREEDOMS y TRANSFORMS) y el estudio en fase II (D2201); además de los datos intermedios de los estudios de extensión en marcha D2301E1 y D2201E1, otros estudios frente a placebo y estudios en fase I. En total se obtuvieron datos de seguridad de 2.615 pacientes con EM, lo que supone una exposición de 4.582,6 pacientes-año.

Aproximadamente el 90% de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa, tanto en el FNG como en el grupo placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) en los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, gripe, diarrea, dolor de espalda, aumento de enzimas hepáticas y tos. Otras reacciones adversas frecuentes fueron: herpes, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, linfopenia, leucopenia, depresión, mareo, parestesia, migraña, visión borrosa, dolor ocular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, hipertensión, disnea, eczema, alopecia, astenia, resultados anormales en las pruebas de función hepática, incremento de triglicéridos sanguíneos y disminución de peso.

Efectos adversos graves y muertes

Se han notificado un total de 12 muertes en estudios de EM, a fecha 30 septiembre de 2009. De los cuales, 2 son casos de cáncer de mama y cáncer de ovario; una infección diseminada por Herpes Zoster y una encefalitis por Herpes simple; una embolia pulmonar; una neumonía por aspiración y encefalomielitis diseminada aguda; dos casos de depresión y suicidio; dos accidentes de tráfico; y una muerte súbita en casa. Siete de las muertes fueron con la dosis de 1,25mg, una con 5mg, dos con placebo y dos muertes anteriores a la administración del fármaco. Posteriormente, se han notificado dos muertes más, una con la dosis de 0,5mg.

El porcentaje de pacientes con efectos adversos graves (EAG) fue mayor con las dosis de 5mg y 1,25mg respecto a la de 0,5mg. La linfopenia, bradicardia y el bloqueo auriculo-ventricular (AV), las anomalías en la función hepática, el edema macular y la disnea se notificaron con mayor frecuencia en los grupos de FNG respecto al placebo.

Efectos adversos de especial interés

Infecciones. En los ensayos clínicos de EM la incidencia global de infecciones (72%) e infecciones graves (2%) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo, siendo más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, neumonía, comparado con placebo. La incidencia de infecciones graves fue similar entre los grupos durante 12 meses de tratamiento, pero la diferencia va aumentando al evaluar 24 meses de tratamiento, sin llegar a ser significativa.

Con la dosis de 1,25 mg se han notificado 3 casos de infección diseminada por herpes simple, dos de ellos con desenlace mortal y el tercero con recuperación completa tras tratamiento con aciclovir.

El FNG reduce de forma dosis dependiente el recuento de linfocitos periféricos; por lo que ante una infección grave debe considerarse la suspensión de FNG. Se recomienda hacer un recuento sanguíneo completo antes de iniciar el tratamiento y evaluaciones periódicas durante el tratamiento y ante signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos < $0,2 \times 10^3 \mu\text{L}$ debe suspenderse el tratamiento.

Considerar la vacunación de los pacientes sin anticuerpos frente a la varicela y posponer un mes el inicio del tratamiento.

Edema macular. En ensayos clínicos de EM el 0,4% de los pacientes tratados con 0,5 mg y el 1,1% de los pacientes tratados con 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los 12 casos considerados como efecto adverso grave fueron en el grupo de FNG 1,25mg.

La incidencia de edema macular fue superior en pacientes con historia de uveítis (17% frente a 0,6% sin historia de uveítis) y se supone que también en diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular.

La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento y el edema macular mejoró o se resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento. Se recomienda evaluaciones oftalmológicas específicas periódicas.

Eventos cardiacos

Bradicardia. El FNG produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco (máxima a las 4-5 horas del inicio del tratamiento) y también puede estar asociado con retraso de la conducción AV. Se notificaron 16 casos de bradicardia con FNG frente a 3 con placebo, 13 de los cuales ocurrieron en el inicio tras la primera dosis.

En ensayos clínicos de EM, se detectó bloqueo AV de primer grado en el 4,7% de los pacientes con FNG 0,5 mg, en el 2,8% de los pacientes que recibían IFN beta-1a im, y en el 1,5% del placebo. Se ha observado bloqueo AV de segundo grado en menos del 0,5% de los pacientes con FNG 0,5 mg, y 1 caso de bloqueo AV transitorio de tercer grado. Las anomalías en la conducción fueron transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento.

Presión arterial. El FNG 0,5 mg se asoció con un incremento de la presión sistólica y diastólica. La hipertensión se comunicó en 6,1% en FNG 0,5mg frente a 3,8% en placebo, con una incidencia máxima a los 2 meses. Por tanto, durante el tratamiento con FNG se debe controlar la presión arterial de forma regular.

Alteraciones de laboratorio

En el grupo de FNG hay una reducción mayor de linfocitos y del recuento de leucocitos respecto al placebo.

También se ha descrito una elevación de enzimas hepáticas, especialmente ALT y GGT, respecto al basal, que resultó ser mayor en hombres que en mujeres. En el 8% de los pacientes con FNG 0,5mg hubo un aumento de las transaminasas hepáticas 3 o más veces el límite superior normal (LSN), frente al 2% en el grupo placebo. Incrementos superiores a 5 LSN fueron del 2% con FNG y del 1% con placebo, por lo que se suspendió el tratamiento y el nivel de transaminasas volvió a la normalidad en aproximadamente dos meses. La mayoría de los incrementos ocurrieron durante los primeros 3-4 meses. Por lo que se recomienda una monitorización basal y realizar controles a 1, 3 y 6 meses y después de forma periódica.

Alteraciones del SNC. Se han notificado 6 alteraciones del SNC graves, como dos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRESS) y un caso fatal sugestivo de encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA).

Linfomas. Durante el programa clínico se han notificado 3 casos de linfoma, incluyendo un caso de linfoma de células B asociado al virus Epstein Barr (EBV), en una población de más de 4.000 pacientes (aproximadamente 10.000 pacientes-año) de EM expuestos a FNG 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) es comparable a la población general (1,9 de cada 10.000).

Efectos respiratorios. FNG debe utilizarse con precaución en pacientes con patología respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que se han detectado disminuciones del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

Sobredosis. No se han notificado casos de sobredosis. FNG no se puede eliminar ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

Poblaciones especiales

Embarazo y lactancia. Categoría C de la FDA. No hay estudios controlados en mujeres embarazadas, pero en estudios animales hay evidencia de muerte embriofetal y teratogenicidad incluyendo malformaciones. FNG se excreta en la leche de los animales tratados, por lo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Uso en pediatría. No se ha establecido la seguridad y efectividad de FNG en menores de 18 años.

Uso en ancianos. Se debe utilizar con precaución en pacientes de edad igual o superior a 65 años. Los ensayos no han incluido un número significativo de pacientes en esta edad.

Insuficiencia renal. FNG no se ha estudiado en pacientes con alteración renal. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática. No debe utilizarse en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve a moderada, en estos pacientes se debe tener precaución durante el inicio de tratamiento.

Pacientes diabéticos. FNG no se ha estudiado en los pacientes de EM con diabetes mellitus, pero debe utilizarse con precaución, debido a un posible incremento del riesgo de edema macular.

Contraindicaciones

El FNG está contraindicado en el Síndrome de inmunodeficiencia conocida; pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas (pacientes inmunocomprometidos y en tratamiento inmunosupresor); infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis); procesos cancerígenos activos; alteración hepática grave (Child-Pugh clase C); hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones

Los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.

Lo mismo ocurre con fármacos que reducen el ritmo cardiaco, como beta-bloqueantes, antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo o diltiazem, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina, por los efectos aditivos sobre el ritmo cardiaco.

Considerar que durante y hasta los dos meses después del tratamiento con FNG la vacunación puede ser menos efectiva. Evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuados porque puede conllevar un riesgo de infecciones. En caso de vacunación frente a la varicela, posponer un mes el inicio del tratamiento.

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas, el FNG se metaboliza predominantemente por la CYP4F2, pero otras enzimas como la CYP3A4 también podrían contribuir a su metabolismo, por lo que se debe tener precaución con inhibidores de la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina). En cuanto a la interacción del FNG sobre otras sustancias no se espera que altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.

La administración concomitante de FNG con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición del anticonceptivo oral. Aunque no se hayan realizado estudios con otros progestágenos, no se espera que FNG tenga un efecto sobre su exposición.

Debido a que FNG reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no puede ser utilizado para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos.

Plan de gestión de riesgos: Dentro del plan de gestión de riesgos, además de la farmacovigilancia de rutina, se incluyen: un estudio de seguridad, que se va a llevar a cabo durante cinco años, para investigar los riesgos y posibles complicaciones como la hipertensión arterial, elevación de las enzimas hepáticas, edema macular, infecciones, tromboembolismos, tumores malignos. Además de un estudio observacional a largo plazo para documentar las enfermedades malignas y las manifestaciones neurológicas.

Consideraciones sobre seguridad

En general FNG presenta un perfil de seguridad complejo y heterogéneo. Se han de considerar los efectos adversos como la bradicardia, bloqueo AV, leucopenia, riesgo de aumentar la frecuencia y gravedad de infecciones, linfomas relacionados con la inmunosupresión,

alteraciones neurológicas como el PRESS; además del riesgo de toxicidad hepática y su probable teratogenicidad.

La EMA, a diferencia de la FDA, desestimó la indicación inicial solicitada, porque consideró que el perfil de seguridad era poco favorable. Apoyándose en el análisis de subgrupos posterior que confirmaban la eficacia en el subgrupo de pacientes con EMRR activa, se autorizó una indicación más restrictiva, en segunda línea.

COSTE DEL TRATAMIENTO.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS habitual	COSTE/ 28 días (PVL- 7,5% + 4% IVA)	COSTE/año (52 semanas) (PVL- 7,5% + 4% IVA)
Acetato de glatirámico 20 mg Copaxone®	20 mg sc/24h	751,57 €	9.770,4 €
Interferon β-1a 30 µg Avonex®	30 µg im/semana	804,06 €	10.452,8 €
Interferon β-1a 22 µg Rebif®	22 µg sc/3 veces por semana	748,58 €	9.731,5 €
Interferon β-1a 44 µg Rebif®	44 µg sc/3 veces por semana	1.122,86 €	14.597,2 €
Interferon β-1b 8 MUI (0,25mg) Betaferon®	0,25 mg sc/48h	719,68 €	9.355,8 €
Natalizumab 300 mg Tysabri®	300 mg iv/4 semanas	1.574,7 € + coste*	20.470,45 € + coste*
Fingolimod 0,5 mg Gilenya®	0,5 mg oral/24h	1.539 €	20.007 €

* coste de administración hospitalaria

CONCLUSIONES

FNG es el primer fármaco de un nuevo tipo de medicamentos denominados moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato que bloquea los receptores de linfocitos y reduce el número de linfocitos en sangre periférica y el SNC.

Eficacia. Los resultados de eficacia se apoyan en 2 ensayos pivotaes, uno de ellos frente a comparador activo, IFN beta- 1a. En el estudio frente a placebo de dos años de duración hubo diferencias significativas a favor del FNG, tanto en la tasa anualizada de recidivas como en el porcentaje de pacientes sin progresión de la discapacidad en la escala EDSS.

En cambio frente al comparador activo, la tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor (menos de la mitad) en los pacientes tratados con FNG respecto al IFN beta- 1a IM, pero no hubo diferencias en cuanto a la progresión de la enfermedad a un año. No obstante, un año es un tiempo insuficiente para valorar la progresión de la enfermedad.

Seguridad. Se han de considerar los efectos adversos como la bradicardia, bloqueo AV, hipertensión, riesgo de infecciones, elevación de enzimas hepáticas y el edema macular entre otros, para el adecuado manejo del paciente que inicia FNG.

En general podemos decir que es un fármaco con un buen perfil de seguridad a dos años, pero que se desconoce su seguridad a largo plazo.

Su principal ventaja es la eficacia en la reducción de las recidivas y su administración oral, que puede suponer un importante beneficio para el paciente en cuanto a una mayor comodidad.

En general, FNG es un fármaco eficaz, con una aportación potencialmente importante a los fármacos modificadores de la enfermedad actuales. Sin embargo, aspectos relacionados con la seguridad hacen que la EMA no lo recomiende en primera línea.

Indicación: uso en segunda línea y en pacientes con enfermedad activa, al igual que el natalizumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Disponible en: http://www.whocc.no/atcddd/new_atc_ddd.html
2. European Public Assessment Report for Gilenya®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf
3. Ficha técnica GILENYA. European Agency for the evaluation of medicinal products (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
4. Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. Clin Neuropharmacol. 2010; 33: 91- 101.
5. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. for the FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010; 362: 387-401.
6. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. for the TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2010; 362:402-415.
7. Fingolimod. Medical review. US Food and drug administration (FDA). Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000medr.pdf
8. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol 2011; published online May 16. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70099-0.
9. Oral Fingolimod (Gilenya) for Multiple Sclerosis. The Medical letter on Drugs and Therapeutics. 2010; 52 (Issues 1353/1354): 98-99.
10. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Formulary drug reviews: Fingolimod. Hosp Pharm. 2011; 46: 122- 129.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Mar Mendibe Bilbao
- Alfredo R-Antigüedad Zarranz.

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N (población ITT), características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>FREEDOMS</p> <p>Autores: Kappos L. et al. (N Engl J Med 2010;362:387-401)</p> <p>Financiado por Novartis Pharma.</p>	<p>EC multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, internacional, en 138 centros de 22 países.</p> <p>Aleatorización 1:1:1 en cada grupo para FNG 1,25 mg, FNG 0,5 mg o placebo durante 24 meses.</p> <p>Objetivo principal: Determinar la eficacia (tasa anualizada de recidivas) y seguridad de FNG a las dosis de 1,25 mg y 0,5 mg frente a placebo en la EMRR.</p> <p>Objetivo secundario: Evaluar el efecto del FNG en la progresión de la discapacidad por la EDSS.</p>	<p>1.564 pacientes elegibles, se aleatorizaron 1.272 (ITT)</p> <p>Criterios de inclusión: -Edad entre 18-55 años -Diagnóstico de EMRR según los criterios McDonald. -Haber tenido ≥ 1 recidivas documentadas el año anterior o ≥ 2 recidivas en los 2 años anteriores al inicio del estudio. -Tener una puntuación de 0 a 5,5 en la EDSS</p> <p>Criterios de exclusión: -Tener una recidiva o tratamiento con corticoides los 30 días previos a la aleatorización. - Enf cardiovascular (IM, angina, ICC, etc); Enf pulmonar; Infección activa; Edema macular; Diabetes mellitus; Enfermedad sistémica; inmunosupresión (linfocitos < 800/mm³). -Inmunosupresores (azatioprina, MTX), inmunoglobulinas y/o ac monoclonales (natalizumab) en 6 meses previos. - Interferón o glatirámero en 3 meses previos.</p> <p>Población representativa 70% mujeres, caucásicas. Duración media EM 8,2 años; Media de recidivas año previo 1,5; EDSS basal 2,4; 60% naive; de los 40% tratados previamente el 71% fueron con IFN- beta.</p>	<p>FNG 1,25 mg/día (n= 429) FNG 0,5 mg/día (n= 425) Placebo (n=418).</p> <p>Seguimiento: Un total de 1.033 de los 1.272 pacientes (81,2%) completaron el estudio de 24 meses. Evaluaciones clínicas: inicio, 2 semanas, 1, 2 y c/3 meses EDSS c/ 3 meses MSFC c/ 6meses RM inicio y c/6 meses</p> <p>Pérdidas FNG 1,25 mg vs FNG 0,5 mg vs PCB 96 (22,4%) vs 56 (13,2%) vs 86 (20,6%)</p>	<p>Variable principal Tasa anualizada de recidivas a los 24 meses (IC95%); p-valor y NNT vs PCB.</p> <p>Diferencia entre FNG 0,5mg vs 1,25mg p-valor</p> <p>Variables secundarias % pac sin progresión en EDSS a 24 meses (IC95%); p-valor y NNT vs PCB (Kaplan Meier)</p> <p>Diferencia entre FNG 0,5mg vs 1,25mg p-valor</p> <p>HR de progresión en EDSS FNG vs PCB (IC95%)</p> <p>Cambio en Volumen cerebral a 24 meses respecto basal. Mediana (IQR); p-valor vs PCB.</p> <p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia global - Abandonos por RAM: -Muertes (con FNG 1,25mg): -EAG: Bradicardia: -EAF: Disnea: Bloqueo atrioventricular Primer grado: Segundo grado: Edema Macular: Hipertensión: Aumento ALAT> 3veces: Linfocitopenia: Infección herpes virus 	<p>FNG 1,25: 0,16 (0,13- 0,19) ; p<0,001 vs PCB FNG 0,5: 0,18 (0,15- 0,22) ; p<0,001 vs PCB; NNT=4,5 (4 - 5,26) vs PCB</p> <p>PCB: 0,40 (0,34- 0,47)</p> <p>p=0,226 vs FNG</p> <p>FNG 1,25: 83,4% ± 1,9 (79,7- 87,1); p=0,01 vs PCB FNG 0,5: 82,3% ± 1,9 (78,6- 86,1); p=0,03 vs PCB; NNT=15,6 (14,5 - 16,9)</p> <p>PCB: 75,9% ± 2,2 (71,7- 80,2)</p> <p>p=0,743 vs FNG</p> <p>FNG 1,25: 0,68 (0,5- 0,93); p=0,02 FNG 0,5: 0,70 (0,52-0,96); p=0,02</p> <p>FNG 1,25: -0,7(-6,33 a 3,04) FNG 0,5: -0,67 (-13,5 a 2,16); p<0,001 PCB: -0,98 (-7,58 a 2,38)</p> <p>FNG 1,25mg vs FNG 0,5mg vs INF</p> <p>404 (94%) vs 401 (94,4%) vs 387 (92,6%) 61 (14,2%) vs 32 (7,5%) vs 32 (7,7%) 1 (0,2%) vs 0 vs 2 (0,5 %)</p> <p>3 (0,72 %) vs 4 (0,9 %) vs 1 (0,2 %)</p> <p>23 (5,43%) vs 30 (7,1%) vs 19 (4,5%)</p> <p>5 (1,2%) vs 2 (0,51%) vs 2 (0,5%) 1 (0,2%) vs 0 vs 1 (0,2%) 7 (1,6%) vs 0 vs 0 27 (6,3%) vs 26 (6,1%) vs 16 (3,8%)</p> <p>(12,5%) vs (8,5%) vs (1,7%) 23 (5,4%) vs 15 (3,5%) vs 2 (0,5%) 25 (5,8%) vs 37(8,7%) vs 33 (7,9%)</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N (población ITT), características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>TRANSFORM S</p> <p>Cohen J et al. N Engl J Med 2010;362:402-15</p> <p>Periodo de realización: Mayo 2006-Septiembre 2007</p> <p>Financiado por: Novartis Pharma</p>	<p>EC multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, con control activo, de grupos paralelos, multicéntrico, internacional, en 172 centros de 18 países. Aleatorización 1:1:1</p> <p>Objetivo principal: Determinar la eficacia y seguridad de FNG a las dosis de 1,25 mg y 0,5mg frente a Interferón beta -1a en EMRR.</p> <p>Objetivos secundarios: Nº de nuevos o aumento de las lesiones hiperintensas Tiempo a progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses</p>	<p>1.573 pacientes elegibles; 1.292 pacientes aleatorizados 1.280 pacientes población MITT Un total de 89% completaron el estudio de 12 meses y el 87% pasan a la fase de extensión.</p> <p>Criterios de inclusión: -Edad entre 18-55 años. - Diagnóstico de EMRR según los criterios McDonald - Haber tenido ≥ 1recidivas documentadas el año anterior o ≥ 2 recidivas en los 2 años anteriores al inicio del estudio. - Tener una puntuación de 0 a 5,5 en la escala EDSS.</p> <p>Criterios de exclusión: -Tener una recidiva o tratamiento con corticoides los 30 días previos a la aleatorización. - Enf cardiovascular (IM, angina, ICC, etc); Enf pulmonar; Infección activa; Edema macular; Diabetes mellitus; Inmunosupresión (linfocitos < 800/mm³); enfermedad sistémica. -Inmunosupresores (azatioprina, MTX), inmunoglobulinas y/o ac monoclonales (natalizumab) en 6 meses previos. - Se permitía terapia previa con IFN beta o acetato de glatirámico, sin lavado.</p> <p>Población representativa 67% mujeres, caucásicas. Duración media EM 7,4 años; Media de recidivas año previo 1,5; EDSS basal 2,2; 43% naive.</p>	<p>-FNG 1,25 mg/día (n=420) -FNG 0,5 mg/día (n=429) -Interferón beta -1a 30 mcg/ semanal im (n=431)</p> <p>Seguimiento: -Las evaluaciones clínicas se hicieron: inicio, semana 2 y los meses 1,2,3, y c/ 3 meses - EDSS c/ 3 meses y MSFC c/ 6 meses. -RMN aleatorización y 12 meses.</p> <p>Pérdidas: FNG 1,25 mg vs FNG 0,5 mg vs Interferón beta -1a: 51 (12%) vs 31 (7,2%) vs 45 (10,4%)</p>	<p>Variable principal Tasa anualizada de recidivas a los 12 meses (IC95%); p-valor y NNT vs IFN</p> <p>Variables secundarias % pac sin progresión en EDSS a 12 meses (IC95%); p-valor vs IFN (Kaplan Meier)</p> <p>% pac libres de recidiva a 12 meses (IC95%); p-valor vs IFN</p> <p>Cambio en Volumen cerebral a 12 meses respecto basal. Mediana (IQR); p-valor vs IFN.</p> <p>Efectos adversos - Incidencia global - Abandonos por RAM: - Muertes (con FNG 1,25mg):</p> <p>-EAG: Bradicardia: Bloqueo atrioventricular Primer grado: Segundo grado: Disnea: Infección herpesvirus</p> <p>-EAF: Edema Macular: Hipertensión: Aumento ALAT> 3veces Linfocitopenia:</p>	<p>FNG 1,25mg= 0,20 (0,16- 0,26); p<0.001 FNG 0,5 mg= 0,16 (0,12- 0,21); p<0,001; NNT= 5,9 (4,8 - 7,1)</p> <p>IFN beta 1-a= 0,33 (0,26- 0,42)</p> <p>FNG 1,25: 93,3 ±1,24 (90,92- 95,77) ; p=0,498 NS FNG 0,5: 94,1 ± 1,15 (91,82- 96,33) ; p=0,247 NS IFN beta 1-a: 92,1±1,33 (89,45- 94,66)</p> <p>FNG 1,25: 79,8% (75,9- 83,7); p<0,001 FNG 0,5: 82,6%(79- 86,3); p<0,001 IFN beta 1-a: 69,3% (64,8- 73,8)</p> <p>FNG 1,25: -0,2 (-2,9 a 2,2); p<0,001 FNG 0,5: -0,2 (-3,7 a 2); p<0,001 IFN beta 1-a: -0,4 (-3,4 a 2,6)</p> <p>FNG 1,25mg vs FNG0,5mg vs INF 380 (90,5%); 369 (86%); 395 (91,6) 42 (10%) vs 24 (5,6%) vs 16 (3,7%) 2 (virus zoster diseminado y encefalitis por virus herpes simple)</p> <p>45 (10,7 %) vs 30 (7,0%) vs 25 (5,8 %) 10 (2,4%) vs 2 (0,5%) vs 0</p> <p>2(0,5%) vs 1(0,2%) vs 0 3(0,7%) vs 1(0,2%) vs 0 2(0,5%) vs 0 vs 0 3(0,7%) vs 1(0,2%) vs 1(0,2%)</p> <p>1% vs 0,5% vs 0% 21 (5%) vs 16 (3,7%) vs 8 (1,9%) 24(5,7%) vs 28(6,5%) vs 8 (1,9%) 4(1%) vs 1(0,2%) vs 0</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>

EDSS: escala del estado de discapacidad ampliada (expanded disability status scale); **EMRR:** Esclerosis múltiple remitente recidivante; **MSFC:** escala funcional compuesta de esclerosis múltiple (Multiple sclerosis functional composite scale), **FNG:** fingolimod; **PCB:** placebo; **HR:** Hazard ratio (razón de riesgo); **ITT:** población por intención de tratar; **MITT:** población por intención de tratar modificada; **MTX:** metotrexato; **RAM:** reacción adversa; **IFN:** Interferón beta -1a; **NS:** No significativo; **DE:** desviación estándar; **EAG:** efecto adverso grave. **EAF:** efecto adverso frecuente.