|  |
| --- |
| **PONESIMOD****en esclerosis múltiple recurrente-remitente****Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH**Fecha redacción junio 2022 Fecha fin de alegaciones: 12/07/2022 ISBNDL |

**ÍNDICE:**

**Glosario:**

**ALT:** Alanina aminotransferasa

**AST:** Aspartato aminotransferasa

**CUALs:** Lesiones activas únicas combinadas

**DIS:** Diseminación en el espacio

**DMF:** Dimetilfumarato

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale

**EM:** Esclerosis Múltiple

**EMPP:** Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

**EMR:** Esclerosis Múltiple Recurrente

**EMRR:** Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente

**EMSP:** Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

**FAMEs:** Fármacos Modificadores de la Enfermedad

**FSIQ-RMS:**  Cuestionario de Síntomas de Fatiga e Impacto en Esclerosis Múltiple Recurrente

**Gd:** Gadolinio

**IFN:** interferón

**IMR:** Imagen de Resonancia Magnética

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SUCRA:** Ránking de superficie bajo la curva.

**TAR:** tasa anual de brotes o de recaídas.

**TEAEs:** Efectos Adversos Emergentes del Tratamiento

**TME:** Tratamientos Modificadores del curso de la Enfermedad

**Nota:** para acceder a instrucciones e hipervínculos descargar versión completa.

**Citar este informe como:** Ubago-Pérez R, Martínez-López I, Castaño-Amores C. Ponesimod en esclerosis múltiple remitente-recurrente. Septiembre, 2022. Informe compartido del grupo Génesis-SEFH. (revisor). MADRID: SEFH (ed.) (ed.), septiembre 2022. ISBN. [Fecha de la consulta].

|  |
| --- |
| **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME** |

**Fármaco**: Ponesimod

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen.

**Autores / Revisores:** Ubago-Pérez R\*, Martínez-López I\*\*, Castaño-Amores C\*.

\*Servicio de Farmacia. Complejo Universitario San Cecilio (Granada)

\*\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca).

**Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH.**

**Alegaciones:** un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo GENESIS de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Janssen-Cilag
* Roche Farma España SA
* Sanofi
* Grupo GEAFEN de la SEFH

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo 1 al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| **2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN** |

**Justificación de la solicitud:** Este informe técnico se realiza a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación.

|  |
| --- |
| **3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD** |

***3.1 Área descriptiva del medicamento***

**Nombre genérico**: Ponesimod

**Nombre comercial**: Ponvory®

**Laboratorio**: Janssen-Cilag International N.V.

**Grupo terapéutico**. Denominación: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos

**Código ATC:** L04AA50

**Vía de administración**: Oral

**Tipo de dispensación**: Uso hospitalario

**Información de registro:** Centralizado a nivel europeo por la EMA

|  |
| --- |
| **Tabla 1. Presentaciones y precio**   |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA (1)  | Coste por unidad PVL + IVA (1)  |
| Ponvory 2 mg +3 mg +4 mg+5 mg +6 mg +7 mg +8 mg+9 mg + 10 mg comprimidos recubiertos | 14 |  | Pendiente de precio | Pendiente de precio |
| Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos | 28 |  | Pendiente de precio | Pendiente de precio |

***3.2 Área descriptiva del problema de salud***

***3.2.a Descripción estructurada del problema de salud***

|  |
| --- |
| **Tabla 2. Descripción del problema de salud** |
| Definición | La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune, desmielinizante y degenerativa específica del sistema nervioso central, con características clínicas y patológicas variables que reflejan diferentes vías de lesión tisular. |
| Principales manifestaciones clínicas | Los síntomas de presentación más comunes son trastornos sensoriales, seguidos de debilidad y alteraciones visuales. También pueden aparecer trastornos de la marcha y equilibrio, signo de L’hermitte, problemas urinarios, vértigo o dolor.La mayoría de pacientes presentan la forma recurrente-remitente que se caracteriza por brotes definidos de los que se recuperan parcial o totalmente. En pacientes con 2 o más brotes, se aplican los criterios McDonald:* Evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones o 1 lesión relacionada con historia clínica de brotes previos: no se necesitan datos adicionales para el diagnóstico. Se recomienda IMR.
* Evidencia clínica objetiva de 1 lesión: se necesita información sobre diseminación en el espacio (DIS) mediante IMR que muestre al menos una lesión T2 hiperintensa en 2 zonas típicas de afectación de EM en el SNC o con un nuevo brote clínico en un área diferente al SNC *4*.
 |
| Incidencia y prevalencia | Según datos de 2020, a nivel mundial 2,8 millones de pacientes están diagnosticados de EM, siendo el 85% de los diagnósticos EMRR y un 12% EMPP. En Europa se estima una prevalencia de 133 personas por cada 100.000 habitantes y en España de 120 por cada 100.000 habitantes (alrededor de 55.000 personas afectadas). La tasa de incidencia de pacientes de nuevo diagnóstico cada año en España es de 4,20/100.000 habitantes y la edad media de diagnóstico es de 32 años, siendo el 75% de los pacientes diagnosticados mujeres *5*.  |
| Evolución / Pronóstico | En la mayoría de los pacientes con EM la evolución es lenta y la progresión de la discapacidad debido a la EM es muy variable, así como el número de brotes, dependiendo del tipo de EM. De forma general, la forma recurrente-remitente de la EM se asocia con mejor pronóstico que las formas progresivas, aunque existen datos que indican que muchos pacientes con EMR progresarán a EMSP con empeoramiento neurológico. |
| Grados de gravedad / Estadiaje | Los fenotipos de la EM que combinan la actividad de la enfermedad (basado en la tasa de brotes clínicas y los hallazgos de imagen) y la progresión de la enfermedad se clasifican en:-Síndrome clínico aislado: no activo o activo - Formas remitentes- recurrentes con o sin actividad-Formas progresivas: activa con o sin progresión y no activas con o sin progresión.1. Formas remitentes:
* Síndrome clínico aislado (SCA): Primer episodio de síntomas neurológicos de origen desmielinizante causado por inflamación y desmielinización en uno o más sitios del SNC que aún no ha cumplido los criterios diagnósticos de EM.
* *EM recurrente-remitente:* brotes (recaídas) claramente definidos con recuperación total, o con secuelas. Hay una progresión mínima de la enfermedad durante los períodos entre los brotes de la enfermedad, aunque pueden dejar una discapacidad residual grave
1. Formas progresivas:
* *EM primaria progresiva (EMPP)*: se caracteriza por la acumulación progresiva de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad con mesetas ocasionales, mejoras temporales leves o recaídas agudas aún consistentes con la definición. Si tienen un ataque agudo se considera enfermedad activa
* *EM secundaria progresiva (EMSP)*: se caracteriza por un curso inicial como en la EMRR seguido por un empeoramiento gradual con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y mesetas. La transición de EMRR a EMSP generalmente ocurre de 10 a 20 años después del inicio de la enfermedad *6*.
 |
| Carga de la enfermedad\* | El impacto de la EM varía según la gravedad de los signos y síntomas, la frecuencia de las recaídas, el índice de empeoramiento y la discapacidad residual. Desde la perspectiva del paciente, el empeoramiento de la discapacidad a lo largo del tiempo es probablemente el problema más importante en la EM. En uno de los mayores estudios longitudinales realizados, se observó que la mediana de tiempo desde el inicio de enfermedad hasta una puntuación en la escala de discapacidad EDSS de 6 fue de 27,9 años. La mortalidad debida a la EM es difícil de determinar. Sin embargo, una revisión de grandes registros de cohortes de EM que evalúan la mortalidad encontró que, en comparación con la población general sana, la esperanza de vida en pacientes con EM se redujo en 7 a 14 años 7.La tasa de mortalidad varía entre 0,3 a 1,8 en diferentes regiones españolas *8*. En comparación con la población general, los pacientes con esclerosis múltiple tenían tasas aumentadas de muerte por infección y enfermedades respiratorias, suicidio y enfermedad cardiovascular 7. |

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

***3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias***

No hay tratamiento curativo. El objetivo principal del tratamiento es controlar la actividad inflamatoria para prevenir los brotes y retrasar la progresión de discapacidad, así como la estabilización de las lesiones en IMR.

El último consenso de la European Academy of Neurology (EAN) y del European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), publicado en el año 2018, establece las siguientes recomendaciones en **EMRR** 9:

* Iniciar tratamiento precoz con FAMEs en función de la actividad clínica, las recaídas y la actividad por IMR.
* En las formas activas de EMRR, se debe seleccionar entre la amplia gama de medicamentos disponibles consensuando con el paciente en función de sus preferencias, características y comorbilidades, gravedad de la enfermedad, perfil de seguridad de los medicamentos y accesibilidad a los mismos.

Respecto a los FAMEs, la evidencia científica ha demostrado que su uso precoz disminuye la TAR y la aparición de nuevas lesiones inflamatorias en la RM, así como una reducción en la acumulación de discapacidad.

En la **EMRR** el algoritmo terapéutico recomendado es el siguiente *1*0:

|  |
| --- |
| **Tabla 3. Algoritmo terapéutico en EMRR** |
| **EMRR** | **Opciones terapéuticas** |
| **1ª línea terapéutica** | - Interferón beta 1 b- Interferón beta 1 a im- Interferón beta 1 a sc- Interferón beta 1 a pegilado- Acetato de glatirámero- Teriflunomida- Dimetilfumarato- Azatioprina |
| **Formas agresivas (2ª línea)** | - Natalizumab- Fingolimod- Alemtuzumab- Cladribina- Ocrelizumab |
| **Respuesta inadecuada a la 1ª línea terapéutica** | Cambio entre medicamentos de primera línea o paso a segunda línea en función de las características de cada paciente |
| **Respuesta inadecuada a segunda línea terapéutica** | Considerar otros fármacos de segunda línea |
| **Fracaso de los anteriores** | Opciones no aprobadas:- Rituximab- Ciclofosfamida- Autotrasplante |
| **Suspensión de natalizumab** | Terapia alternativa entre 8 y 12 semanas tras la suspensión |

***3.3 Características comparadas con otras alternativas similares***

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

|  |
| --- |
| **Tabla 4. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** |
| **Nombre** | **PONESIMOD3** | **DIMETILFUMARATO11** | **TERIFLUNOMIDA12** | **FINGOLIMOD13** | **INTERFERÓN****β1B** | **INTERFERÓN β1A** |
| **Presentación** | PONVORY®20 MG | TECFIDERA®120 mg y 240mgcáps. | AUBAGIO® 14mg comprimidos | GILENYA® 0,5mg cápsulas | BETAFERON®/EXTAVIA® 250mg, 15 jeringas | REBIF®1744 mcg y22mcgcartuchos | AVONEX®1830mcg plumas |
| **Posología** | Día 1 a 14: inicio progresivo desde 2 mg hasta 10 mg/díaA partir del día 15: 20 mg/día | 120 mg/ 12h(inicio)240 mg/12h(después) | 14 mg/ día | 0,5 mg/día | 8 MUI/ 48 horas | 44 ó 22 mcg/3 vecessemana. | 30μg/ semana |
| **Indicación aprobada en FT** | EMR | EMRR | EMRR | EMRR muy activaa pesar de al menos un tratamiento completo con un FAME o EMRR grave de evolución rápida | -SCA, con unprocesoinflamatorioactivo,-EMRR y dos omás recaídas enlos 2 últimosaños.-EMSP conenfermedadactiva | EM que cursacon brotes | -EMrecidivante-SCA |
| **Efectos adversos** | Bradiarritmia, riesgo de infecciones, edema macular, disnea, aumento tensión arterial, transaminasas,neoplasias cutáneas, mareos, somnolencia  | LMP, linfopenia,leucopenia,aumento deALT y AST,proteinuria,enrojecimiento | Aumento de GGTy ALT, neutropenia,trombocitopenia,alopecia, diarrea, gripe, náuseas, síndrome detúnel carpiano, palpitaciones, hipertensión,TGI, disminución de peso, elevación de creatin quinasa, parestesia, enfermedad pulmonar intersticial, pancreatitis,hepatitis aguda | Bradiarritmia, bloqueo AV, carcinoma de células basales, linfoma, Sarcoma de Kaposi, visiónborrosa, TGI, alopecia,aumento de triglicéridos, disminución de neutrófilos,Infecciones, edema macular, Incrementotransaminasas | Síntomaspseudogripales,reacciones en el lugar de inyección(Enrojecimiento,hinchazón, decoloración,inflamación,dolor, hipersensibilidady necrosis) | Neutropenia,linfopenia,leucopenia,trombocitope-nia, anemia,elevación detransaminasas, depresión,insomnio, cefalea,diarrea, vómitos,reacción en elpunto de inyección,síntomaspseudogripales | Síntomaspseudogripales, episodiostransitorios dehipertonía y/odebilidadmuscularintensa.Neutropenia,linfopenia,leucopenia,trombocitopenia, anemia, cefalea,diarrea, vómitos,náuseas. |
| **Vía de administración** | Oral | Oral | Oral | Oral | SC | SC | IM |
| **Utilización de recursos** |  Administración por el propio paciente. | Administración por el propio paciente. | Administración por el propio paciente. | Administración por el propio paciente. | Administración por el propio paciente. | Administración por el propio paciente | Administración por el propio paciente |
| **Otras características diferenciales** | Requiere monitorizacióntras la administración de la primera dosis.Contraindicadoen IH moderada y grave (Child\_Pugh B y C)El recuento linfocitarioVolvió a VN >90 % de los sujetos sanos 1 semana tras la interrupción del tratamiento.  | Administración 2 veces al día.Riesgo de linfopenia, se han notificado casos de LMP | Monitorizar PA, ALT, GGT, y recuento sanguíneo completo.Contraindicadoen IH grave (Child\_Pugh C)Teratógeno.Contraindicadoen inmunodeficiencia grave con hipoproteinemia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico. | Requiere monitorizacióntras la administración de la primera dosis. Contraindicadoen síndrome deinmunodeficiencia conocida, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis), procesos cancerígenos activos, alteración hepática grave | Requiereescalado inicialde la dosis.Contraindicadoen hepatopatíagravedescompensada, en pacientescon depresióngrave y/oideación suicida | Contraindicado en casos dedepresióngrave y/oideaciónsuicida.Precauciónen pacientesconhepatopatíagrave. | Suspender en pacientes que desarollen EMSP. Contraindicado en pacientes con depresión grave y/o ideación suicida |

|  |
| --- |
| **Tabla 4. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** |
| **Nombre** | **ACETATO DE****GLATIRAMERO** | **OCRELIZUMAB14** | **ALEMTUZUMAB 15** | **NATALIZUMAB 16** |
| **Presentación** | COPAXONE®20mg/ml40mg/mL jeringas | Ocrevus® 300 mg/10 mL solución IV | LEMTRADA® 12 mg en 1,2 ml solución para infusión | TYSABRI® 300 mg Solución para perfusión |
| **Posología** | 20 mg/ día o 40mg tres vecespor semana | 300 mg día 1, seguido de 300 mg a las 2 semanas. Posteriormente, a los 6 meses de la 1ª infusión: 600 mg/6meses | 12 mg/24 h durante 5 días en el mes 0 y 12 mg/24h durante 3 días en el mes 12 | 300 mg /4 semanasDespués de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse tras volver a evaluar el beneficio-riesgo |
| **Indicación aprobada en FT** | Tratamiento delas formas recurrentes deesclerosis múltiple | EMR Y EMPP | EMRR activa. Financiado en: Pacientes con alta actividad y pacientes con curso rápido y agresivo | EMRR muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo con al menos un FAME EMRR grave de evolución rápida  |
| **Efectos adversos** | Reacciones enel lugar deinyecciónReacciónInmediata Post-Inyección. | Infección de piel, disminución de Ig séricas, disminución de neutrófilos, infecciones respiratorias de tracto superior, reacciones a la infusión, edema periférico, diarrea, infección por Virus Herpes.  | Aumenta el riesgo de enfermedades de origen autoinmune incluyendo: PTI, trastornos de tiroides, nefropatías. Náuseas, infección, reacciones de infusión, fiebre, fatiga, reacciones debido a la infusión, linfopenia y leucopenia, trastornos linfoproliferativos asociados a virus de Epstein-Barr, cardiomiopatía  | Infecciones, LMP, urticaria, cefaleas, mareos, vómitos, náuseas, temblor, fiebre, fatiga, lesiones hepáticas, anemia y anemia hemolítica,  |
| **Vía de administración** | SC | IV | IV | IV |
| **Utilización de recursos** | Administración por el propio paciente | La administración es por parte de un profesional sanitario. | La administración es por parte de un profesional sanitario. | La administración es por parte de un profesional sanitario. |
| **Otras características diferenciales** | No en EMprogresiva.No contraindicado en pacientes con depresión. | Contraindicado en infección activa presente, inmunodeprimidos graves y pacientes con neoplasias malignas activas.No recomendado en pacientes con VHB activo. | Monitorizar recuento sanguíneo completo, creatinina, analítica de orina con microscopia, función tiroidea. Se recomienda su uso en segunda línea excepto en pacientes con evolución rápida que no sean candidatos a otras alternativas | Riesgo de LMP.Recomendado determinación de anticuerpos anti-VJC. Contraindicado en pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas Administración mensual |

|  |
| --- |
| **4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** |

***4.1 Mecanismo de acción.***

Ponesimod es un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, activo por vía oral y sin metabolitos activos. Ponesimod induce una disminución rápida y reversible de los linfocitos en sangre periférica bloqueando la salida de los linfocitos desde los órganos linfoides.

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

**AEMPS:** Ponesimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen. [02/06/2021]

**EMA:** Ponesimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen. [02/06/2021]

**FDA:** Ponesimod está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple que incluye, síndrome clínicamente aislado, enfermedad remitente-recurrente y enfermedad secundaria progresiva activa en pacientes adultos. [03/2021]

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

Al inicio del tratamiento con ponesimod debe realizarse una escalada progresiva de dosis que tiene una duración de 14 días; el día 1 se inicia con un comprimido de 2 mg por vía oral y posteriormente se realiza un aumento de dosis, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 20 mg una vez al día.

|  |
| --- |
| **Tabla 5. Ajuste de dosis de ponesimod** |
| **Días de ajuste de dosis** |  **Dosis diaria** |
| Día 1 y 2 | 2 mg |
| Día 3 y 4 | 3 mg |
| Día 5 y 6 | 4 mg |
| Día 7 | 5 mg |
| Día 8 | 6 mg |
| Día 9 | 7 mg |
| Día 10 | 8 mg |
| Día 11 | 9 mg |
| Día 12, 13 y 14 | 10 mg |
| A partir del día 15: dosis de mantenimiento  | 20 mg |

Interrupción del tratamiento y reinicio

* Si se omiten menos de 4 dosis consecutivas, el tratamiento se reanuda con la primera dosis omitida.
* Si se omiten más de 4 dosis consecutivas, se debe reanudar el tratamiento con la dosis del día 1 del ajuste de tratamiento 3.

***4.4 Utilización en poblaciones especiales.***

**Pediatría:** La eficacia y seguridad de ponesimod no está establecida en la población pediátrica ni adolescentes hasta los 18 años.

**Mayores de 65 años:** En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes mayores de 65 años por lo que no se puede establecer la eficacia y seguridad de ponesimod en esta población.

I**nsuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal leve a grave no es necesario realizar un ajuste posológico.

**Insuficiencia hepática:** Ponesimod se metaboliza en gran parte a nivel hepático, por lo que se ve afectado por la insuficiencia hepática.En insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no es necesario realizar un ajuste posológico. En insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C), está contraindicado el uso de ponesimod.

***4.5 Farmacocinética.***

**Absorción:** Después de la administración de la dosis de ponesimod la concentración plasmática máxima se alcanza en 2-4 horas. La biodisponibilidad oral de una dosis de ponesimod 10 mg es del 83,8%. Los alimentos no influyen de manera relevante en la absorción de ponesimod.

**Distribución:** La unión a proteínas plasmáticas de ponesimod es del 99%, con una distribución plasmática del 78,5% aproximadamente. Los estudios en animales demuestran que ponesimod atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica.

**Biotransformación:** Ponesimod se metaboliza antes de su eliminación y se transforma en un metabolito inactivo, siendo éste el principal componente en plasma. Además, se generan otros dos metabolitos inactivos, M12 y M13 que no interaccionan con los receptores SP1.

Los estudios *in vitro* demuestran que ponesimod se metaboliza ampliamente por varios sistemas enzimáticos oxidativos como son **CYP450** (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A y CYP4F12), y **UGT** (principalmente UGT1A1 y UGT2B7) Sin embargo, los estudios in vitro indican que ponesimod a la dosis terapéutica de 20 mg y su metabolito M13, no interaccionan potencialmente con las enzimas CYP o UGT.

**Eliminación:** La semivida de eliminación después de la administración oral de ponesimod es de aproximadamente 33 horas. La eliminación de ponesimod es, principalmente, vía hepatobiliar. Entre el 10 % al 18 % se aclara vía renal.

**Linealidad/No linealidad:** Después de la administración oral de ponesimod, la Cmax y el AUC aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis estudiado (1-75 mg). El estado estacionario se alcanza 4 días después de la administración de la dosis de mantenimiento 3.

|  |
| --- |
| **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.** |

***5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada***

La eficacia de ponesimod en pacientes con EMRR se ha estudiado en dos ensayos clínicos en fase 2. En pacientes con EMR se evaluó la eficacia de ponesimod en dos ensayos en fase 2 y en un ensayo en fase 3.

El ensayo ***NCT01006265*** (fase 2) es un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo de búsqueda de dosis en el que se evaluó la eficacia, seguridad y tolerancia de 3 dosis de ponesimod (10, 20 o 40 mg) administradas durante 24 semanas en pacientes de entre 18 y 55 años diagnosticados de EMRR según los criterios diagnósticos de McDonald para EM.

El ensayo ***NCT01093326*** (fase 2)es un estudio de extensión del ensayo anterior para evaluar la seguridad a largo plazo, tolerancia y eficacia de ponesimod en pacientes con EMRR.

El ensayo **POINT;** [***NCT029071772907177***](https://clinicaltrials.gov/show/NCT02907177) es un estudio en fase 3 en el que se comparó la eficacia y seguridad de ponesimod frente a placebo en pacientes con EMR tratados con dimetilfumarato (DMF) que se cerró prematuramente debido al lento reclutamiento de pacientes (n=136)

El ensayo ***OPTIMUM;*** [***NCT02425644***](https://clinicaltrials.gov/show/NCT02425644)(fase 3) es un estudio de superioridad para comparar ponesimod 20 mg frente a teriflunomida 14 mg en pacientes con EMR.

El ensayo ***OPTIMUM-LT; NCT03232073*** (fase 3) es un estudio de extensión del ensayo anterior para determinar la seguridad, control de la enfermedad y tolerancia a largo plazo de ponesimod 20 mg en pacientes con EMR.

|  |
| --- |
| **Tabla 6. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) localizados en clinicaltrials.gov** |
| **ECA (N)** | **Tipo de EM** | **OBJETIVO PRINCIPAL** | **FASE** | **BRAZOS DE INTERVENCIÓN** | **DURACIÓN** | **ESTADO** |
| ***NCT01006265***  | EMRR | Tasa anual de recaída/Brote | 2 | Ponesimod vs placebo | Screening: 35 díasFase cegamiento: 24 semanas | Completado con resultados publicados.  |
| ***NCT01093326* (extensión del anterior)** | EMRR | Todos los objetivos son exploratorios y no definen ninguna variable principal ni secundaria:- Tasa anual de recaída-Tiempo hasta la primera recaída confirmada- Tiempo hasta progresión de la discapacidad confirmado al cabo de 24 semanas | 2 | Ponesimod 10 mg, ponesimod 20 mg, ponesimod 40 mg | 528 semanas: 96 semanas en el primer período432 semanas en período 2 y 3 | Activo, sin reclutar, sin resultados |
| **POINT;** [***NCT029071772907177***](https://clinicaltrials.gov/show/NCT02907177) | EMR tratados con DMF  | Tasa anual de recaída | 3 | Ponesimod 20 mg + dimetilfumarato vs placebo + dimetilfumarato | 167 semanas | Terminado con resultados publicados |
| ***OPTIMUM;*** [***NCT02425644***](https://clinicaltrials.gov/show/NCT02425644) | EMR | Tasa anual de recaída | 3 | Ponesimod 20 mg vs teriflunomida 14 mg | 108 semanas | Completado con resultados publicados |
| ***OPTIMUM-LT; NCT03232073* (extensión del anterior)** | EMR | Todos los objetivos son exploratorios y no definen ninguna variable principal ni secundaria. | 3 | Ponesimod 20 mg vs teriflunomida 14 mg | 240 semanas | Activo, sin reclutar, sin resultados publicados |

***5.1.b Variables utilizadas en los ensayos***

|  |
| --- |
| **Tabla 7. Variables empleadas en el ensayo clínico OPTIMUM** |
| **Eficacia** | **Enunciado** | **Descripción** | **Tipo de variable** |
| **Variable principal** | Tasa anual de recaída/brote | Número de recaídas confirmadas por paciente desde la aleatorización hasta la finalización del estudio\*\*Finalización del estudio: Final del tratamiento más el tiempo de seguimiento, según el principio de intención de tratar.La tasa anualizada de recaídas o brotes se calculó como el número total de brotes en todos los pacientes entre el número total de pacientes expuestos/año tratamiento.Brote: síntoma neurológico nuevo, recurrente o que empeora y es atribuible a EM solamente en ausencia de fiebre o infección; se mantiene durante más de 24 h y después de al menos 30 días de estabilidad clínica y va acompañado de un empeoramiento neurológico determinado por:-Aumento de al menos 0,5 puntos en EDSS- Aumento de 1 punto en dos o más sistemas funcionales en la escala EDSS- Aumento de 2 puntos en uno de los sistemas funcionales estudiados en la escala EDSS | Subrogada |
| **Variables secundarias** | Cambio desde el estado basal hasta la semana 108 en los síntomas relacionados con la fatiga | Medida de las variables percibidas por el paciente a través del Cuestionario de Síntomas de Fatiga e Impacto en Esclerosis Múltiple Recurrente (FSIQ-RMS) | Subrogada |
| Número total de lesiones activas únicas combinadas (CUAL) medidas con IMR | Nuevas lesiones T1 realzadas con gadolinio (Gd) o lesiones nuevas T2 (sin doble recuento de lesiones), medidas con IMR desde el estado basal hasta la semana 108. | Subrogada |
| Tiempo hasta la progresión de discapacidad mantenida durante 12 semanas | Tiempo hasta la progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas, desde el inicio del estudio hasta el final, definido por:-Aumento de al menos 1,5 puntos si EDSS inicial = 0.-Aumento de al menos 1 punto si EDSS inicial = 1-5 puntos-Aumento de al menos 0,5 puntos si EDSS inicial > 5,5 puntos | Subrogada |
| Tiempo hasta la progresión de discapacidad mantenida durante 24 semanas | Tiempo hasta la progresión de discapacidad confirmada a las 24 semanas, desde el inicio del estudio hasta el final, definido por:-Aumento de al menos 1,5 puntos si EDSS inicial = 0.-Aumento de al menos 1 punto si EDSS inicial = 1-5 puntos-Aumento de al menos 0,5 puntos si EDSS inicial > 5,5 puntos | Subrogada |
| **Variables exploratorias** | Ausencia de actividad de la enfermedad (NEDA)  | Ausencia de actividad de la enfermedad determinado por NEDA-3 y NEDA-4:-NEDA-3: Ausencia de brotes, de lesiones nuevas realzadas con gadolinio o lesiones T2 y progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas.-NEDA-4: Añade a NEDA-3 la ausencia de cambios en el volumen cerebral mayor o igual al 0,4% respecto al estado basal. | Subrogada |
| % cambio volumen cerebral | Cambio en el volumen cerebral desde el estado basal hasta la semana 108. | Subrogada |
| Tiempo hasta la 1ª recaída | Tiempo hasta el primer brote de la enfermedad confirmado. | Subrogada |
| Cambio en el EDSS | Cambio en el EDSS desde el estado basal hasta la semana 108. | Subrogada |
| **Seguridad** | **Enunciado** | **Descripción** | **Tipo de variable** |
| Variables secundarias | % pacientes con algún evento adverso | Pacientes con al menos un evento adverso | Final |
| % pacientes con efectos adversos de especial interés | % Pacientes con al menos un efecto adverso de especial interés:-Infecciones-Neoplasias o tumores-Reacciones cardiovasculares-Reacciones pulmonares-Aumento de enzimas hepáticas-Eventos neurológicos-Edema macular | Final |

El análisis estadístico de test múltiple jerarquizado incluía un primer análisis de la variable principal con un valor de ɑ completo, y un procedimiento “fall-back” para las variables secundarias. Si la hipótesis nula para la variable principal se rechaza, el valor de ɑ se divide por igual entre las 3 o 4 primeras variables secundarias.

***5.2.a Resultados de los ensayos clínicos***

|  |
| --- |
| **Tabla 8. OPTIMUM. *Referencia: 17, 18*** |
| -**Nº de pacientes**: 1.133-**Diseño:** Fase III, doble ciego, aleatorizado, de superioridad y grupos paralelos, controlado con teriflunomida.-**Tratamiento grupo activo:**  Ponesimod 20 mg una vez al día. (Entre el día 1 y día 14 un comprimido de ponesimod 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg)-**Tratamiento grupo control:** Teriflunomida 14 mg una vez al día. -**Criterios de inclusión:** Pacientes de 18-55 años diagnosticados de EM (según criterio McDonald 2010 para EM con curso recurrente desde el inicio de la enfermedad, una puntuación EDSS entre 0-5.5 en la primera visita de reclutamiento y en la segunda de inclusión, que tuvieran mínimo 2 brotes documentados en los últimos 2 años o 1 brote en el último año antes de la inclusión, o que tuvieran una o más lesiones cerebrales realzadas con gadolinio (Gd) en una imagen de resonancia magnética (RM) en los 6 meses anteriores a la inclusión. Además, haber sido tratados previamente con IFN beta-1a, IFN beta-1b, acetato de glatiramero, DMF o natalizumab o bien, ser pacientes sin tratamiento previo*.* Pacientes que acepten realizar un procedimiento de lavado acelerado de teriflunomida tras la última dosis administrada en el estudio. Los pacientes se estratifican según uso de TME en los dos años previos a la aleatorización (presencia/ausencia) y EDSS *<=3,5* y *>3,5*) y número de recaídas en el año previo a la entrada en el estudio (≤1 o ≥2).**-Criterios de exclusión:** Embarazo o período de lactancia, pacientes con diagnóstico de EM de tipo progresivo (EM primaria progresiva o recurrente progresiva), tener alguna condición médica de relevancia o estar en tratamiento para la misma (cardiovascular, inmunológica, hepática, oftalmológica, pulmonar o neoplásica), contraindicación de realizar IMR, pacientes que previsiblemente no cumplirán el protocolo.-**Pérdidas:** Antes de la aleatorización, se excluyeron 335 pacientes del estudio en la fase de reclutamiento por no cumplir los criterios de inclusión. Tras la aleatorización, en el grupo de ponesimod, 2 pacientes de 567 aleatorizados no fueron tratados. De los tratados en la fase de cegamiento, 94 descontinuaron el estudio en el grupo de ponesimod y 93 en el grupo de teriflunomida, (ambos por efectos adversos, motivos de eficacia, criterios pre-específicos o falta de seguimiento). En la fase de seguimiento, 77 pacientes descontinuaron de 490 pacientes que completaron el estudio en el grupo de ponesimod y 71 pacientes de 495 que completaron el estudio en el grupo de teriflunomida.**-Tipo de análisis:** Por intención de tratar. **- Cálculo de tamaño muestral:** El tamaño muestral se calculó por simulación mediante análisis binomial negativo y con los supuestos de los estudios TEMSO y TOWER. Un tamaño muestral de 1100 sujetos (550 en cada grupo) supondría una robustez del test del 90% con un valor de significación estadística de 0,01, asumiendo que la TAR para teriflunomida 14 mg es de 0,320 y 0,215 para ponesimod 20 mg con una dispersión =0,9. Se asumió una tasa de abandono del 15% en el primer año y del 7,5% en el segundo año. |
| ***Resultados***  |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Ponesimod 20 mg*** ***N (567)*** | ***Teriflunomida 14 mg******N (566)*** |
| *Resultado principal*  *-* ***Tasa Anualizada media de Recaída/Brote (99% IC 17, 95% IC 18)*** | 0,202(0,165-0,246)(0,173-0,235) | 0,290(0,244-0,345)(0,254-0,331) |
| *Rate Ratio (99% IC); p* | 0,695(0,536 a 0,902); p<0,01 |
| *Rate Ratio (95% IC); p* | 0,695(0,570 a 0,848); p=0,0003 |
| *Diferencia de medias* | -0,088 |
| ***Resultados secundarios de interés*** *-****Media por mínimos cuadrados del cambio semanal en la escala FSIQ-RMS (95% IC)*** | -0,01(-1,60 a 1,58) | 3,56(1,96 a 5,16) |
| ***Diferencia de medias (95% IC); p*** | -3,57 (-5,83 a -1,32); 0,002 |
| ***-Media de lesiones únicas activas acumuladas (95% IC****)* | 1,405(1.215 a 1.624) | 3,164(2.757 a 3.631) |
| ***Rate ratio (95% IC); p*** | 0,444 (0,36 a 0,54); p<0,01 |
| *-****Progresión de la discapacidad mantenida durante 12 semanas (% pacientes con evento)*** | 57 (10,1%) | 70 (12,4%) |
| ***Hazard ratio (IC95%); p*** | 0,83 (0,58 a 1,18); 0,29 |
| ***Resultados por subgrupos 17*** *-* ***Tasa Anualizada media de Recaída /brote [Rate Ratio (95% IC)]*** |  |
| * ***EDSS strata [p\*=0,0098]***
* ***<=3,5***
* ***>3,5***
 | 0,597 (0,472-0,756)1,127 (0,769-1,650) |  |
| * ***TME en los últimos 2 años strata [p\*=0,5187]***
* ***Tratados***
* ***No tratados***
 | 0,758 (0,569-1,008)0,660 (0,497-0,877) |  |
| * ***Brotes en el último año anterior al estudio [p\*=0,1726]***
* ***<=1***
* ***>=2***
 | 0,644 (0,505-0,822)0,873 (0,610-1,250) |  |
| * ***Tipo de EM [p\*=0,3032]***
* ***EMRR***
* ***EMSP***
 | 0,691 (0,561-0,850)1,299 (0,538-3,134) |  |
|  |



**Figura 1.** Curva Kaplan-Meier de tiempo hasta progresión de la discapacidad mantenida durante 12 semanas hasta la finalización del estudio 17.

**Progresión de la discapacidad mantenida durante 24 semanas**

De igual forma que la progresión de discapacidad a las 12 semanas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la progresión de la discapacidad durante 24 semanas entre el grupo de pacientes tratados con ponesimod (8,1%) y teriflunomida (9,9%). El riesgo estimado de que se produzca el evento fue del 16% menor para el grupo de ponesimod frente al teriflunomida. Así, esta variable y las consecutivas se analizaron como variables exploratorias de acuerdo al análisis estadístico aplicado.



**Figura 2.** Curva Kaplan-Meier de tiempo hasta progresión de la discapacidad mantenida durante 24 semanas hasta la finalización del estudio **17**.

**Conclusiones del estudio**

En el análisis primario, se observó que ponesimod 20 mg disminuye la tasa anualizada de brotes en los pacientes con diagnóstico de EMRR de manera estadísticamente significativa comparado con teriflunomida 14 mg.

No hubo diferencias estadísticamente significativas para la progresión de la discapacidad acumulada durante 12 y 24 semanas, por lo que únicamente se consideró la progresión de discapacidad a las 12 semanas como **variable secundaria**.

En relación a las **variables secundarias** analizadas, el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 108 en la **escala FSIQ-RMS**,fue menor en el grupo de ponesimod (media mínimos cuadrados= -0,01) que en el grupo de teriflunomida (media mínimos cuadrados= -3,56). Un aumento desde el inicio del estudio indica un empeoramiento de los síntomas de fatiga.

Ponesimod mostró una reducción del número de lesiones únicas activas (**CUALs**) del 56% aproximadamente en comparación con teriflunomida.

En relación a **variables exploratorias**, la diferencia de la media de la **escala EDSS** (ponesimod 20 mg - teriflunomida 14 mg) desde el inicio hasta la semana 108 del estudio fue estadísticamente significativa mediante un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas.

Para todas las **variables basadas** en **IMR** las diferencias entre ambos grupos resultaron estadísticamente significativas a favor de ponesimod, excepto el número total de lesiones T1 hipointensas desde el inicio del estudio hasta la semana 108 (p=0,0619).



**Figura 3**. Análisis de subgrupos de la variable principal tasa anual de recaídas**17**

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

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

DISEÑO

El estudio OPTIMUM es un ensayo doble ciego, aleatorizado, de superioridad, de grupos paralelos, controlado con teriflunomida. Para la evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, se ha utilizado la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (ANEXO 1) ***23, 24***, con la que se considera que el estudio plantea incertidumbres en algunos aspectos como, por ejemplo, el riesgo de pérdida de cegamiento debido a las reacciones adversas del tratamiento, pero en general se considera que el estudio presenta un riesgo de sesgo bajo.Para el cálculo del tamaño muestral, se asumió que la TAR para teriflunomida era 0,320 y para ponesimod 0,215 y se estimó una tasa de abandono del 15% en el primer año y del 7,5% en el segundo año (datos obtenidos de los ensayos TEMSO y TOWER de teriflunomida). En base a estas asunciones, se determinó que el tamaño muestral adecuado para un nivel de significación 0,01 era de 1100 pacientes (550 por grupo) .

Además de los efectos adversos, se identificaron otros factores que podían condicionar el enmascaramiento (el efecto de la 1ª dosis en la frecuencia cardíaca y conducción A-V, la disminución en el recuento de linfocitos, y la concentración plasmática de teriflunomida). Para evitarlo, la monitorización post-administración de la dosis se realizó por personal independiente.

SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La duración del período de tratamiento del ensayo fue de 108 semanas (27 meses), acorde a otros ensayos en pacientes con EMR, seguido de un período de seguimiento de 30 días.

En el seguimiento de los pacientes se establecen las pérdidas en ambos grupos de pacientes y sus causas en la fase de tratamiento y de seguimiento.

Para la variable principal y las variables secundarias el análisis se realiza por intención de tratar.

COMPARADORES

En el estudio la comparación se hace frente a un FAME como comparador activo, en este caso, teriflunomida, con el objetivo de demostrar superioridad, y no frente a placebo, acorde a ensayos previos realizados en pacientes con EMR.

Actualmente, teriflunomida se considera un tratamiento de primera línea. No se ha realizado la comparación con tratamientos de segunda línea o enfermedad más agresiva, cuando el 43% de los pacientes del estudio había estado en tratamiento previo con algún fármaco (no se explicita qué fármacos). Por lo que, para casos de fracaso al tratamiento previo, sería recomendable utilizar un comparador de 2ª línea. También sería idóneo haberse comparado con el primer fármaco autorizado de la misma familia moduladores de S1P; fingolimod.

En los pacientes tratados previamente con teriflunomida se realizó un proceso de lavado acelerado debido a la larga semivida de teriflunomida. Para garantizar el enmascaramiento, este proceso se realizó en ambos grupos de pacientes.

VARIABLES

Según la guía para el diseño de ensayos clínicos de la EMA, el objetivo de tratamiento de la esclerosis múltiple con FAMEs consiste en establecer la relación en términos de reducción de las recaídas y progresión de la discapacidad mediante ensayos de superioridad 19.

El objetivo principal del estudio, tasa anual de recaídas/brotes (TAR), se considera adecuado, sin embargo, para las variables secundarias el orden jerárquico de elección no es óptimo, puesto que, según la guía de la EMA, si el objetivo principal del estudio es la TAR, el objetivo secundario analizado debería ser la evolución y el grado de discapacidad.

En el estudio, el primer objetivo secundario está basado en la fatiga, mediante la escala FSIQ-RMS, que, aun siendo importante, se considera más relevante la discapacidad acumulada. Además, aunque en el estudio se estudian las variables de progresión de la discapacidadconfirmada a las 12 semanas y a las 24 semanas, ambas preespecificadas como variables secundarias. En base al modelo de análisis estadístico jerarquizado propuesto en el ensayo, solose evaluarían con el nivel alfa completo aquellas variables en las que el objetivo secundario precedente fuera estadísticamente significativo vs Teriflunomida. En el caso de la acumulación de discapacidad confirmada a 24 semanas solo se pudo evaluar de manera exploratoria ya que el objetivo anterior (acumulación de discapacidad confirmada a 12 semanas) no fue significativamente distinto entre los brazos de tratamiento.

La estrategia de análisis de las variables secundarias se modificó durante el ensayo, para establecer en primera posición la variable de síntomas de fatiga basada en la escala FSIQ-RMS con el objetivo de obtener mejores resultados estadísticos en el análisis. Además, los resultados de esta variable reportada por el paciente en relación con la escala EDSS son limitados, puesto que esta variable no se había incluido previamente en un ensayo y no se pudieron establecer análisis de sensibilidad. El desarrollo y validación de la misma se consideran adecuados.

En el protocolo del estudio no se pre especificó el valor considerado como clínicamente relevante para el cambio en FSIQ-RMS. Se estableció un valor de delta-6,3 en la escala como el mínimo con significancia clínica y esta variación se midió mediante el análisis psicométrico basado en los resultados del propio estudio.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

El objetivo primario, tasa anual de recaídas (TAR), se evaluó en un análisis de subgrupos, así como los objetivos secundarios.

En el análisis de subgrupos, preespecificado, de la TAR *según el tipo esclerosis múltiple*, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (EMRR y EMSP), p\* de interacción=0,3032. Únicamente 15 pacientes fueron diagnosticados de EM Secundaria Progresiva EMSP. El resultado de este subgrupo es favorable para los pacientes tratados con teriflunomida (RR= 1,299 IC95% 0,538 3,134).

En el análisis de subgrupos se aprecia un efecto de grupos: los grupos con menor número de pacientes presentan intervalos de confianza más amplios.

En los pacientes con EDSS >3,5 se observa una tendencia no significativa hacia mejores resultados de teriflunomida para la variable principal y las secundarias excepto los CUALs.

No hay diferencias significativas (p=0,72) entre el tratamiento y la puntuación basal en la escala EDSS (EDSS ≤3.5 y EDSS >3.5), ni con la TAR, discapacidad acumulada y los síntomas de fatiga.

Además, como se ha indicado, esta tendencia no se observa en el resultado de eficacia de las lesiones activas acumuladas (CUALs). Por ello, esta observación se considera un hallazgo del azar.

|  |
| --- |
| **Tabla. Análisis de Subgrupos de interés**  |
|  | Subgrupos | **VARIABLE evaluada** | **Resultados\*** | **Test de interacción****(p)\*\*** | **Pre-especificación de subgrupos\*\*\*** | **Plausibilidad biológica** | **Consistencia** |
|  | Enf. muy activa SI | TAR | 0,774 (0,579 a 1,034) | 0,4094 | • SI • NO | • SI • NO• DUDOSO | • SI • NO• DUDOSO |
| Enf. muy activa NO | TAR | 0,650 (0,492 a 0,898) | • SI • NO | • SI • NO• DUDOSO | • SI • NO• DUDOSO |
|  | EDSS <= 3,5 | TAR | 0,597 (0,472-0,756) | <0,01 | • SI • NO | • SI • NO• DUDOSO | • SI • NO• DUDOSO |
| EDSS >3,5 | TAR | 1,127 (0,769-1,650) | • SI • NO | • SI • NO• DUDOSO | • SI • NO• DUDOSO |
|  |

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

En el estudio OPTIMUM se seleccionaron 1468 pacientes y finalmente se aleatorizaron 1133 (567 para ponesimod y 566 para teriflunomida) De este modo, se aleatorizó el 77% de los pacientes lo que indica que la población incluida en los ensayos clínicos es mayormente representativa de la población diana y la aplicabilidad de los resultados puede ser adecuada.

De la población ITT, 490 de 565 pacientes tratados en el grupo de ponesimod completaron el estudio hasta la fase de seguimiento de 30 días y 495 de 567 del grupo de teriflunomida. En la fase de tratamiento 94 pacientes descontinuaron el estudio en el grupo de ponesimod, principalmente por razones de efectos adversos o tolerancia (37 pacientes) y otras causas (26). En el grupo de teriflunomida 93 pacientes descontinuaron el estudio mayoritariamente por razones de eficacia (24 pacientes) y otras causas (30 pacientes).

A su vez, de los pacientes que discontinuaron en ambos grupos, 67 y 62 pacientes del grupo de ponesimod y teriflunomida, respectivamente, fueron incluidos en un período de observación de seguridad postratamiento.



**Figura 4.** Diagrama de flujo de pacientes OPTIMUM 17

CARACTERÍSTICAS BASALES

|  |
| --- |
| **Tabla 9** |
| **Características** | **Ponesimod** | **Teriflunomida** | **Total** |
| Sexo masculino (%) | 36 | 34,3 | 35,1 |
| Sexo femenino (%) | 64 | 65,7 | 64,9 |
| Edad (media) | 36,7 | 36,8 | 36,7 |
| Raza blanca (%) | 97,2 | 97,7 | 97,4 |
| IMC basal (kg/m2) | 24,7 | 24,6 | 24,7 |
| EDSS basal (media) | 2,57 | 2,56 | 2,57 |
| Tratamiento previo con algún FAME en cualquier momento |
| Sí | 42,9 | 43,3 | 43,1 |
| No | 57,1 | 56,7 | 56,9 |
| Tiempo (años) hasta aparición de síntomas previo a la aleatorización (media) | 7,63 | 7,65 | 7,64 |
| Tiempo (meses) desde el brote más reciente antes de la aleatorización (media) | 5,41 | 5,04 | 5,23 |
| Nº brotes en el último año antes de entrar en el estudio (media) | 1,2 | 1,3 | 1,3 |
| EMRR (%) | 97,4 | 97,5 | 97,4 |
| EMSP (%) | 2,6 | 2,5 | 2,6 |
| Presencia de lesiones T1 realzadas con Gd al inicio (%) | 39,9 | 45,4 | 42,6 |
| Nº lesiones T2 al inicio >=9 (%) | 88,9 | 92 | 90,4 |
| Enfermedad con alta actividad (%) | 35,6 | 35,3 | 35,5 |

De forma global, el 64,9% de los pacientes incluidos eran mujeres y la edad media era de 36,7 años. La puntuación media en la escala basal EDSS era de 2,57, la media del número de brotes en el último año fue 1,3, el 43,1 % de los pacientes habían recibido un tratamiento previo con FAME y el 35,5 % de los pacientes presentaban enfermedad con alta actividad. Ambos grupos estaban equilibrados para todas las características, excepto la presencia de lesiones T1 realzadas con Gd al inicio del estudio que era mayor el porcentaje de lesiones en el grupo de teriflunomida. En el tipo de EM, la proporción de pacientes incluidos con EMSP (2,6%) fue muy reducida.

Las características basales de los pacientes incluidos se corresponden con las de un paciente con EM con necesidad de tratamiento con un FAME y similares a ensayos previos en pacientes con EMR.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

La variable principal tasa anual de recaídas (TAR) es una variable subrogada, representativa de los brotes de la enfermedad aceptable, tal y como recomienda la guía para el diseño de ensayos clínicos en EM de la EMA. Para esta variable, ponesimod demostró superioridad a teriflunomida estadísticamente significativa, aunque los análisis de sensibilidad basados en datos ausentes muestran un efecto menor que el obtenido en el estudio principal 19.

Por el contrario, el orden jerárquico establecido para las variables secundarias no es adecuado para evaluar la eficacia. La primera variable secundaria adecuada debería ser la progresión de la discapacidad y no los síntomas relacionados con la fatiga.

Además, el protocolo para establecer el orden de las variables secundarias se modificó una vez iniciado el estudio, para obtener mejores resultados estadísticos en el análisis de estas variables. A pesar de esto, ponesimod solo mostró ser más eficaz que teriflunomida, con resultados estadísticamente significativos, para la variable 2ª de síntomas de fatiga basada en la puntuación en la escala FSIQ-RMI, pero sin relevancia clínica, puesto que en el grupo de pacientes con ponesimod la puntuación en la escala se mantuvo estable y aumentó en el grupo de teriflunomida, y no se demostró mejora clínica en la fatiga ya que la diferencia obtenida entre los grupos de tratamiento fue de -3,57, menor que el punto de corte (-6,3) establecido para ser clínicamente relevante. El cambio en los síntomas de la fatiga clínicamente significativo no se había especificado previamente en el protocolo del estudio. El efecto de ponesimod sobre la fatiga puede estar explicado por plausibilidad biológica, puesto que, si disminuye el número de brotes en un año, menor fatiga presentará el paciente. Igualmente, si los pacientes antes del inicio del estudio presentaban un estado de fatiga moderado, acorde a la puntuación en la escala, el margen de mejora en esta variable es limitado.

Para la variable de progresión de la discapacidad EDSS, tanto a las 12 semanas como a las 24 semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque en un análisis posterior se observó que en el grupo tratado con ponesimod más pacientes cumplían con los criterios NEDA 3 (p<0,001) y NEDA 4 (p=0,003). La progresión de la discapacidad debe valorarse a largo plazo y, en este caso, la progresión a las 24 semanas se consideró variable exploratoria al no ser estadísticamente significativa, lo cual no se considera adecuado teniendo en cuenta que la variable principal está basada en las recaídas de la enfermedad.

En resumen: el efecto observado en fatiga, evaluado mediante la escala FSIQ-RMS no es clínicamente relevante. Como la escala no ha sido previamente validada en ningún ensayo clínico, no está claro si la falta de efecto es un fallo de la escala o del tratamiento. Ponesimod fracasó en demostrar superioridad con respecto a teriflunomida en la progresión de la discapacidad.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

***5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas***

***5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones***

***5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas***

***5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)***

***5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas***

**EPAR: Comparación frente a placebo 17**

Con el objetivo de comparar ponesimod frente a placebo y otros FAMEs, el laboratorio realizó unos análisis pre-planificados con los datos del estudio pivotal y datos publicados de otros estudios de FAMEs para EM. Estos estudios incluían una comparación indirecta ajustada con el estudio TEMSO de teriflunomida oral en pacientes con EM, comparando teriflunomida con placebo; y un meta-análisis. Los resultados de la comparación indirecta sugieren que ponesimod 20 mg reduce el riesgo de progresión de la discapacidad mantenida a las 12 semanas en un 40% frente a placebo y reduce la tasa anual de recaída un 47% frente a placebo. Los resultados del meta-análisis situarían a ponesimod, según la progresión en la discapacidad y número de recaídas, en una posición intermedia entre los FAMEs incluidos.

**Tong J, Zou Q, Chen Y, Liao X, Chen R, Ma L, Zhang D, Li Q. Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurol Sci. 2021 May;42(5):1687-1695. doi: 10.1007/s10072-021-05049-w. Epub 2021 Feb 1. Erratum in: Neurol Sci. 2021 Mar 19; PMID: 33523319; PMCID: PMC8043952** 20.

Se realizó un meta-análisis en red (NMA) para evaluar la eficacia y tolerancia de FAMEs que actúan sobre los receptores S1P (amiselimod, ozanimod, ponesimod, siponimod y fingolimod). También se incluyó laquinimod, modulador del receptor de hidrocarburos de arilos (AhR), ya que se ha utilizado como sustituto de fingolimod en el tratamiento de EM. La variable principal del estudio como medida de eficacia fue la TAR y la variable secundaria la aparición de reacciones adversas que conllevasen la discontinuación del correspondiente estudio en el que participaban los pacientes. Se empleó el Stata 15.0 software para realizar el NMA. Se realizó búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta mayo de 2020. Se calculó la diferencia media estandarizada (SMD) para cada comparación de variable continua y RR para las variables dicotómicas.

Para facilitar la interpretación de los Odds Ratio se empleó metodología bayesiana y la probabilidad de cada intervención se sintetizó mediante valores de área acumulada bajo la curva (SUCRA).

Se realizó un diagrama de embudo ajustado por comparación para indicar si existía sesgo de publicación para la TAR y la tasa de abandonos debido a reacciones adversas.

Para evaluar la inconsistencia entre comparaciones directas e indirectas entre los estudios incluidos, se utilizó un modelo diseñado por interacción de tratamientos, con enfoque de bucle específico y modelo de división de nodos.

Se incluyeron un total de 13 estudios (5 estudios de dos brazos, 6 de tres brazos y dos de cuatro brazos), un total de 10554 pacientes aleatorizados a 6 tratamientos distintos y placebo. En la siguiente figura se muestra un diagrama en red que representa las comparaciones directas. Y en la siguiente figura, las características de cada estudio incluido en el meta-análisis.



**Figura 5.** Diagrama en red



**Figura 6.** Características de los estudios incluidos en el meta-análisis

En relación a la eficacia, todas las intervenciones eran estadísticamente superiores a placebo. Se observó que amiselimod 0,4 mg causaba la mayor reducción de TAR comparado con placebo (SMD 0,71; 95% IC: 0,59-0,86) y ponesimod 40 mg sería la segunda mejor intervención (SMD 0,76; 95% IC: 0,59-0,98).

Ponesimod [(20 mg) en relación a placebo para la reducción de TAR, proporcionó un valor de SMD= 0.90; 95% CI 0.68-1.19)]. También para la reducción de TAR, para la comparación de ponesimod 20 mg vs fingolimod 0,5 observamos un valor de SMD 1,12 (95% CI 0,84 –1,49). En la comparación ponesimod 20 mg vs. interferón el resultado de SMD es 0,98 (95% CI 0,73- 1.30).

En relación a la eficacia, el mejor y peor tratamiento es, respectivamente, amiselimod (0.4 mg; SUCRA 8.1%) y placebo (SUCRA 90.5%).

No se observó evidencia de inconsistencia entre los resultados obtenidos.

|  |
| --- |
| **Tabla 5.3.b.1 RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS** |
| Variable principal estudiada | Intervención A / control | Intervención B/ control | RR/OR/HR/DM/RAR (IC 95%) | P |
| tasa anual de recaída |  |  | ver gráfica |  |
| **RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DIRECTA (en caso de que existan comparaciones directas)**  |
| Variable principal estudiada | Intervención A/ control | Intervención B/ control | RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%) | p |
|  |  |  |  |  |
| **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA****Se interpretan correctamente SI NO Dudoso**  |
| Cómo se interpretaron:Se discutió la heterogeneidad **SI NO Dudoso** Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) **SI NO**  |
| Otros comentarios: se evalúa el sesgo de publicación y la inconsistencia entre evidencia directa e indirecta. No se observó evidencia de inconsistencia en los resultados del meta-análisis en red. |
| Está justificada la comparación indirecta: **SI NO Dudoso**  |
| Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente  Nombre: |

Cuando se realizó este metanálisis en red no se había publicado el ensayo clínico aleatorizado fase III de ponesimod vs. teriflunomida por lo que los resultados del mismo no son concluyentes.

***5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia***

No aplica. No hay un comparador común para los distintos ensayos clínicos aleatorizados. Ya que, para ninguno de los otros tratamientos activos hay un brazo de tratamiento con teriflunomida.

Las características basales de los estudios y el diseño de los mismos son heterogéneos.

***5.4 Evaluación de fuentes secundarias***

***5.4.1 Guías de Práctica clínica***

Ver sección 3.2.b.

***5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes***

 A nivel nacional

 Otros países

**Scottish Medicines Consortium 21:** *For the treatment of adults patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features. Publication due date: 8 November 2021.*

Se acepta el uso restringido del fármaco en el sistema de salud escoces.

La indicación revisada es el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente con enfermedad activa definida mediante clínica o imagen.

La restricción establecida por el sistema de salud escoces: pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por clínica o imagen, aptos para o que reclamen tratamiento oral

Ponesimod es una opción adicional de tratamiento de la clase terapéutica de moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato.

Esta resolución se aplica únicamente en el contexto de un programa de acceso de pacientes aprobado por el sistema escoces de salud, cuyos resultados de coste efectividad son los que han generado la decisión tomada, con un precio de fármaco equivalente o inferior al asumido en el estudio de coste efectividad.

**NICE *22*:** *Ponesimod for treating relapsing multiple sclerosis*. *Technology appraisal guidance Published: 2 February 2022*

Se recomienda ponesimod para tratar la esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen, en adultos, únicamente si la compañía proporciona ponesimod según el acuerdo comercial alcanzado.

El ensayo clínico demuestra que los pacientes tratados con ponesimod tienen menos recaidas que aquellos tratados con teriflunomida. No está claro su efecto sobre la disminución de la progresión de la discapacidad. Hay incertidumbre en las comparaciones con otros tratamientos modificadores de la enfermedad debido a las limitaciones de la evidencia clínica.

Las estimaciones de coste efectividad tambien contienen incertidumbre debido a las limitaciones de la evidencia y a cómo se ha predicho el beneficio clínico a largo plazo a partir de la evidencia a corto plazo. Valorando esta incertidumbre las estimaciones de coste efectividad se sitúan por debajo de los límites establecidos para el NHS. Por lo que se ha recomendado la financiación de ponesimod.

TRATAMIENTO, POBLACIÓN Y COMPARADORES

* La compañía posicionó ponesimod como tratamiento de primera o segunda línea para EMRR y no ha considerado ponesimod para su uso en EMSP. El comité coincidió en el posicionamiento.

La compañía también proporcionó evidencia para el subgrupo con enfermedad altamente activa; definida como pacientes en los que ha habido un aumento de la tasa de recaida, o no se ha modificado o sufre recaidas graves, en relación al año anterior, a pesar de tratamiento activo.

Los expertos clínicos coincidían con el laboratorio en relación al posicionamiento del fármaco para este subgrupo de pacientes.

Los expertos clínicos también coincidían en el posicionamiento en primera línea ya que: no tienen tratamientos orales disponibles en primera línea para pacientes que únicamente hayan tenido una recaida en los dos últimos años, no hay tratamiento con el mecanismo de acción de ponesimod disponible para pacientes que solo hayan tenido una recaida en los dos últimos años y tiene una menor vida media que otros tratamientos.

* Todos los tratamientos de primera y segunda línea empleados para EMRR son comparadores apropiados.

El comité concluye de este modo. Los expertos clínicos consideraron improbable que ponesimod sea el tratamiento más eficaz, pero que la elección de pacientes y médicos se basará en riesgo y beneficios. Los tratamientos más eficaces son alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab pero que se pueden emplear diversas estrategias según las preferencias del paciente.

Por lo tanto se asumen las comparaciones con beta interferones, dimetilfumarato, acetato de glatiramero, teriflunomida, peginterferon beta 1a, ocrelizumab. Y fármacos para tratamiento de enfermedad altamente activa: alemtuzumab, cladribina, fingolimod y ocrelizumab. Se añadió la comparación con ofatumumab y ozanimod en ambas líneas ya que se estaban evaluando durante la evaluación de ponesimod (aunque ozanimod no ha sido recomendado por el NHS).

EVIDENCIA CLÍNICA

* Ponesimod reduce la tasa de recaida y los síntomas relacionados con la fatiga, pero sus efectos sobre la progresión de la discapacidad son inciertos.
* Las características basales de los pacientes incluidos en los estudios son generalizables a los pacientes con EMRR del NHS.
* La evaluación de la fatiga es una variable relevante pero no se ha incluido en el modelo económico.

El ensayo OPTIMUM ha sido el primero en el que se ha empleado una herramienta validada para PROM y para evaluar la fatiga específica de la enfermedad como variable pre especificada, y demostrar que un fármaco modificador de la enfermedad puede estabilizar los síntomas relacionados con la fatiga. Pero no se incluyó explícitamente la fatiga en el modelo proporcionado por el laboratorio y la fatiga se incluyó a través de la medida de calidad de vida relacionada con la salud mediante la puntuación EDSS. El comité también indicó que no había evidencia sobre los síntomas de fatiga en otros ensayos empleando FSIQ-RMS por lo tanto ponesimod no podría compararse con otros fármacos distintos de teriflunomida. También habría habido incertidumbre sobre el efecto de la fatiga en los resultados de coste efectividad sin tener los resultados sobre sus comparadores en la variable fatiga.

METANÁLISIS EN RED

* Los resultados del metanálisis proporcionado por la compañía contienen elevada incertidumbre.

La compañía proporcionó metanálisis en red para la población completa con EMRR y para el subgrupo de elevada actividad. Se realizaron para las cuatro variables; tasa anual de recaida, discapacidad acumulada a los 3 y 6 meses, y discontinuación del tratamiento. Debido a los diferentes criterios de selección la compañía incluyó estudios en los que al menos el 80% de la población fuera EMRR, según el criterio del ensayo OPTIMUM.

Se observó elevada heterogeneidad en el diseño de los ensayos, incluyendo grandes diferencias en el modo en el que el efecto de placebo se recogía en los distintos ensayos para todas las variables.

Se consideró que la compañía no hizo ninguna estrategia para valorar la heterogeneidad. Y que las variables recogidas en los estudios eran a corto plazo y no era probable que se captaran cambios significativos en la patología.

Los efectos relativos de los tratamientos contenían intervalos de confianza amplios sugiriendo elevada incertidumbre en el efecto del tratamiento.Para la discapacidad acumulada, el intervalo de confianza del efecto relativo del tratamiento de ponesimod cruzaba el 1 para todos los tratamientos por lo que no se puede afirmar que ponesimod sea mejor o peor que cualquier otro tratamiento.

* Se valoró como apropiado emplear la discapacidad acumulada a los seis meses en el metanálisis en red.

MODELO ECONÓMICO

* El modelo económico presentado por la compañía se alinea con otros modelos previos empleados para la patología, pero tiene limitaciones.

Es un modelo de Markov de transición con 20 estados de salud (10 estados EDSS para EMRR, 9 para EMSP y exitus).

* Los resultados del modelo muestran un número poco probable de pacientes con alto valor de EDSS.
* El comité concluyó que en futuras evaluaciones para esclerosis múltiple sería más apropiado emplear fuentes de datos de mortalidad en un modelo con distribuciones plausibles de pacientes en los distintos estados EDSS.
* Sería necesario un modelo económico que tuviera en cuenta la secuencia de tratamientos para captar el uso de siponimod para EMSP.

ESTIMACIONES DE COSTE EFECTIVIDAD

* Las estimaciones de coste efectividad se sitúan por debajo de los umbrales aceptados por el NICE como aceptables para el NHS.

El comité consideró ambas poblaciones; enfermedad activa (y posibilidad de recibir su primer tratamiento) y el subgrupo con enfermedad muy activa. Teniendo en cuenta el alto nivel de incertidumbre y los beneficios potenciales que no se captaron en el modelo, las estimaciones de coste efectividad en relación a los demás tratamientos para EMRR se situaron por debajo de los umbrales habitualmente aceptados para pacientes con enfermedad activa. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad muy activa, algunos resultados en relación a cladribina y alemtuzumab se situaban por encima de los umbrales habitualmente aceptados. Pero el comité consideró que los resultados para la comparación con cladribina podían haberse basado en un efecto de tratamiento no ajustado. También se consideró que alemtuzumab proporciona diferente valor, ya que tiene alto potencial para eficacia, pero también tasas elevadas de eventos adversos. Por lo que la elección del paciente era una consideración importante.

* Algunos beneficios del ponesimod pueden no haber sido captados en el modelo económico, como el efecto sobre la reducción de la fatiga, el hecho de ser un fármaco oral, la corta vida media y reducir la carga de la monitorización del fármaco.

***5.4.3 Opiniones de expertos***

***5.4.4 Otras fuentes.***

|  |
| --- |
| **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**  |

***6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica***

La información incluida está fundamentada en la publicación del ensayo fase III OPTIMUM 18 y en el European Public Assessment Report (EPAR) de Ponvory® (Ponesimod) 17 que incluye información del ensayo fase II y fase III.

***6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos***

En el estudio pivotal OPTIMUM los **efectos adversos derivados del tratamiento** (TEAEs) más frecuentes (>10% pacientes) fueron: aumento de alanina aminotransferasa (ALT), nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior.

Los TEAEs que han supuesto la **discontinuación del estudio** fueron más frecuentes en el grupo de ponesimod (8,7%) que en el de teriflunomida (6%) y los motivos más frecuentes fueron: disnea (1% vs 0), aumento de ALT (0,9% vs 1,1%), aumento de AST (0,5% vs 0,9%), edema macular (0,9% vs 0).

Muertes

Se han reportado tres muertes en los estudios en fase II y fase III. Una de ellas en el grupo ponesimod 20 mg y dos en el grupo teriflunomida 14 mg. Ninguna de ellas se ha valorado por el investigador como relacionada con el tratamiento.

Efectos inmunológicos

El porcentaje medio de disminución en el recuento de linfocitos al final del período de tratamiento fue superior en el grupo de ponesimod 20 mg (-61,17%) que en el grupo e teriflunomida 14 mg (-12,49%). Una vez finalizado el tratamiento, se observó que esta reducción en el porcentaje de linfocitos era reversible.

Neoplasias

Neoplasias cutáneas: En el análisis a largo plazo donde se compara la seguridad de ponesimod 10 mg, 20 mg y 40 mg, en el grupo de ponesimod 20 mg el 0,6% de los pacientes presentaron neoplasias cutáneas. Los efectos descritos en más de 1 paciente fueron: carcinoma de células basales (4 pacientes; 0,3%) y cirugía de neoplasia cutánea (2 pacientes; 0,2%).

Efectos cardiovasculares

Se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento después de la primera administración de ponesimod en 74 pacientes (17%). Los más frecuentes fueron: mareo (5,1%), dolor de cabeza (3,4%), fatiga (2,3%), bradicardia (1,8%), vértigo (1,4%), náuseas (1,1%) y bloqueo A-V de 1º grado (1,1%).

Sobre los efectos en la tensión arterial, en el estudio a largo plazo, se produjo un aumento en mayor o igual a 20 mmHg en el 25,3% de los pacientes en el grupo de ponesimod 20 mg.

***6.2 Ensayos Clínicos comparativos.***

Los datos de seguridad del estudio OPTIMUM se presentan en la siguiente tabla:

|  |
| --- |
| ***Referencia:*** Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021;78(5):558-567. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405 |
| Fase III, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con teriflunomida |
| **Resultados de seguridad** |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Ponesimod 20 mg (565)*** | ***Teriflunomida 14 mg (566)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *% ( N)* | *% (N)* | *% (IC95 : x% a x%)* |  | *X (x a x)* |
| ***% pacientes con al menos 1 evento:****-Alteraciones hepáticas o resultados analíticos hepáticos anormales:** *1 día post-tratamiento*
* *15 días post-tratamiento*

*-Aumento de ALT* *-Nasofaringitis* *-Dolor de cabeza* *-Infecciones del tracto respiratorio superior* *-Hipertensión**-Náuseas**-Eventos pulmonares**-Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)**-Fatiga**-Dolor de espalda**-Infecciones del tracto urinario**-Disnea**-Infección herpes**-Depresión**-Diarrea**-Alopecia**-Efecto en frecuencia cardíaca y pulso con hipotensión el 1º día**-Infección grave o severa**-Mareos**-Edema macular****% pacientes con al menos 1 TEAEs severo en cada grupo clasificados por órganos/sistemas****:**-Sistema nervioso**-Tracto gastrointestinal**-Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)**-Sistema reproductivo y alteraciones mamarias**-Alteraciones hepatobiliares* | *22,7**25,7**19,5**19,3**11,5**10,6**10,1**7,6**8**6,4**6**5,8**5,7**5,3**4,8**3,7**3,5**3,2**2,1**1,6**1,4**1,1**1,6**1,1**1,1**0,5**0,4* | *12,2**14,5**9,4**16,8**12,7**10,4*98,32,73,56,56,75,11,24,85,17,812,70,40,90,20,21,10,70,51,11,2 | -10,46% (-14,86% a -6,09%)-11,18% (-15,82 a -6,57%)-9,93% (-14,01% a -5,85%)-5,31% (-7,89 a -2,58%)-2,84% (-5,38% a -0,21%)-4,07% (-6,1% a -1,81%)4,23% (1,44% a 6,92%)9,54% (6,32% a 12,61%)-1,77% (-3,07% a -0,2%)-1,24% (-2,31% a 0,12%) | p<0,001p<0,001p<0,001p<0,001p=0,028p<0,001p=0,02p<0,001p=0,007p=0,019 | -10 (-16 a -7)-9 (-15 a -6)-10 (-17 a -7)-19 (-39 a -13)-35 (-483 a -19)-25 (-55 a -16)24 (14 a 69)10 (8 a 16)-56 (-505 a -33)-81 (823 a -43) |

(\*)RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 (\*\*).n1, n2,n3 tamaño de cada subgrupo

Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.[Pulse aquí.](http://gruposdetrabajo.sefh.es/AppData/Local/Microsoft/Windows/Temporary%20Internet%20Files/AppData/Local/Temp/wzc75a/MADRE%2015%20SEPTIEMBRE%202012%20Roberto/Formulario5_2_CalculadoraCaspe.xls)

**-Calculadoras/programas en web GENESIS:** <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

***6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad***

**Meta-análisis:** Tong J, Zou Q, Chen Y, Liao X, Chen R, Ma L, Zhang D, Li Q. Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurol Sci. 2021 May;42(5):1687-1695. doi: 10.1007/s10072-021-05049-w. Epub 2021 Feb 1. Erratum in: Neurol Sci. 2021 Mar 19; PMID: 33523319; PMCID: PMC8043952 20

Es un meta-análisis en red realizado para evaluar la eficacia y tolerancia de FAMEs que actúan sobre los receptores S1P. Entre los efectos adversos descritos se incluían bloqueo A-V, leucoencefalopatía, aumento de ALT, disnea e infecciones. Respecto a estos resultados, en los pacientes tratados con ozanimod es menos probable la aparición de efectos adversos. (ozanimod (1 mg) versus placebo: RR, 0.81; 95% IC (0.28, 2.33)) y más frecuentes en los grupos de ponesimod [(40 mg) (RR, 12.69; 95% IC 1.51–106.36)] y fingolimod [(1.25 mg) (RR; 2.25, 95% IC (1.49, 3.39)].

En términos de seguridad, no hubo diferencias significativas para ponesimod 20 mg, frente a cualquier otro tratamiento ni placebo. El tratamiento con ponesimod a dosis de 40 mg sería, en términos de tolerancia, el peor tratamiento (SUCRA 96%).

***6.4 Precauciones de empleo en casos especiales***

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

En el estudio no se incluyeron mujeres embarazadas ni en período de lactancia por lo que no se dispone de datos en esta población. En estudios en animales se observaron efectos teratogénicos.

**Ancianos**

En el estudio no se incluyeron pacientes mayores de 65 años por lo que no se dispone de datos en esta población.

**Pediatría**

No existen datos de seguridad en población pediátrica ni en adolescentes menores de 18 años.

**Insuficiencia renal**

No es necesario realizar un ajuste posológico en insuficiencia renal.

**Contraindicaciones**

Ponesimod está contraindicado en pacientes inmunodeprimidos, en pacientes con infecciones activas graves, neoplasias activas, insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C), bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II, bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, salvo que el paciente lleve un marcapasos funcional, pacientes que, en los últimos 6 meses, hayan experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, AIT, insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA) y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos y embarazadas.

**Interacciones**

No se ha estudiado la interacción con fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores o antineoplásicos, ni con fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el QT o que disminuyan la frecuencia cardíaca.

La administración concomitante de fármacos inductores fuertes de varias vías metabólicas puede disminuir la exposición de ponesimod, pero no está clara su relevancia clínica. No se espera que fármacos inhibidores del CYP o UGT interaccionen con ponesimod.

Betabloqueantes

Se estudió la interacción con propranolol y se observó un efecto potenciado en la disminución de la frecuencia cardíaca, tanto en la fase de escalada de dosis como tras la primera dosis de mantenimiento.

**Monitorización de efectos adversos**

Antes de iniciar el tratamiento con ponesimod existen una serie de requisitos obligatorios:

* Realizar un electrocardiograma (ECG) por el riesgo de bradiarritmia tras la 1ª dosis.
* Hemograma completo en los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
* Pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubina) en los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
* Evaluación del fondo de ojo incluido la mácula.
* En mujeres en edad fértil, tener un resultado negativo en una prueba de embarazo.
* Prueba de anticuerpos contra el virus varicela-zóster (VVZ) en pacientes sin antecedentes de enfermedad o sin historial de vacunación.

|  |
| --- |
| **7. ÁREA ECONÓMICA** |

***7.1 Costes. Coste incremental***

|  |
| --- |
| **Tabla 7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas**  |
|  | **Ponesimod 20 mg comp.** (Ponvory**®**) | **Teriflunomida 14 mg comp.** (Aubagio**®**) | **Fingolimod 0,5 mg comp.** (Gilenya**®**) | **Ocrelizumab 300 mg** (Ocrevus®) | **Cladribina 10 mg comp. 1 comp** (Mavenclad®) | **INFB-1a, 44 mcg,****4 cartuchos** (Rebif®) | **Alemtuzumab 12 mg** **Vial** (Lemtrada®) | **Natalizumab vial 300mg** (Tysabri®) |
| **Precio unitario (PVL + IVA 4%) \*** | 1.070 € (14 días inicio)2.092 €  | 1.095,30 € | 1.580,8 € | 5.980 € | 2.360,8 € | 1.174,7 € (587,36 € IFNB-1a 22 mcg) | 7.800 € | 1.702,3 € |
| **Posología** | 20 mg/día | 14 mg/día | 0,5 mg/día | 600 mg cada 24 semanas | 70 mg sem 1 y 2 | 44 mcg 3 veces por semana (22 mcg las 12 primeras dosis) | 12 mg/día x 5 días y 12 mg/día x 3 días a los 12 meses (hasta 2 cursos más) | 300 mg/4 semanas |
| **Coste día**  | 74,74 € | 39,11 € | 56,45 € | 11.960 € (ciclo) | 90,55 € | 37 € (1º año)/ 38,6 € (2º año) | 106,85€ 1º año64,10€ el 2º año\*\*\*\*\* | 56 € |
| **Coste tratamiento/año el 1º año** | 26.340 € | 14.278 € | 20.606,85 € | 23.920 € | 33.051,2 € | 13.509,06 € | 39.000 € | 20.427,9 € |
| **Coste tratamiento/ año** el 2º año | 27.278 € | 14.278 € | 20.606,85 € | 23.920 € | 33.051,2 € | 14.096,4 € | 23.400 € | 20.427,9 € |
| **Coste tratamiento/ año** el 3º año | 27.278 € | 14.278 € | 20.606,85 € | 23.920 € | 0 | 14.096,4 € | 23.400 € | 20.427,9 € |
| **Coste incremental el 1º año** | +13.000 € vs. teriflunomida+5.734 € vs. fingolimod+2.420 € vs. ocrelizumab-6.711 € vs. cladribina+12.831 € vs. INFB-1a-12.660 € vs. alemtuzumab+5.913 € vs. natalizumab |  |  |  |  |  |  |  |
| **Coste incremental el 2º año** | +12.062 € vs. teriflunomida+6.672 € vs. fingolimod+3.358 € vs. ocrelizumab-5.7731 € vs. cladribina+13.182 €vs. INFB-1a+3878 € vs. alemtuzumab+6.851 € vs. natalizumab |  |  |  |  |  |  |  |
| **Coste incremental a partir del 2º año** | +12.062 € vs. teriflunomida+6.672 € vs. fingolimod+3.358 € vs. ocrelizumab+27.278 € vs. cladribina+13.182€vs. INFB-1a+3878 €vs. alemtuzumab+6.851€ vs. natalizumab |  |  |  |  |  |  |  |
| \*\* Precio en EEUU en abril de 2022. No se dispone del precio en España. |  |  |  |  |  |

***7.2 Evaluaciones económicas publicadas***

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

Se ha localizado el informe Farmer, O’Toole, Packman, Brand, Robinson, Kiff, Ciccarelli, Counsell, Crathorne, Melendez-Torres. 0BPonesimod for Relapsing Multiple Sclerosis [ID1393]: A Single Technology Appraisal. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), 2021.

Este informe fue encargado por el NIHR (National Institute for Health and Care Research) del NHR del Reino Unido dentro de su programa de revisiones sistemáticas.

Se incluyen las cuestiones claves identificadas por el ERG (Evidence Review Group) relevantes para la toma de decisiones en relación a la información proporcionada por el laboratorio. Y se incorporan resultados de coste efectividad.

Se indica la incertidumbre en las estimaciones de la efectividad clínica del ponesimod y sus comparadores. Ésta tiene implicaciones para el cálculo del coste efectividad en la población con EMRR activa y para la población de enfermedad muy activa. Y tambien, para posicionar el ponesimod en la vía clínica del tratamiento de la enfermedad.

El modelo económico proporcionado por la compañía no plasma la realidad clínica del tratamiento de la EMRR, caracterizada por la secuenciación de tratamientos. También hay incertidumbre en relación a las asunciones de tratamientos recibidos cuando la patología progresa a EMSP.

Como cuestiones claves en relación a la evidencia de la efectividad clínica se señalan: incertidumbre en la eficacia clínica de ponesimod y sus comparadores y que no hay suficiente evidencia comparativa sobre la seguridad de ponesimod.

Y como cuestiones claves en relación al coste efectividad se reseñan las siguientes: se considera una medida más apropiada para el cálculo la medida de la discapacidad acumulada a los seis meses, y no a los tres meses, como propone el modelo. Y que la asunción de que el 100% de los pacientes que progresen a EMSP pasen a recibir terapia de soporte puede no ser apropiada.

En relación a los resultados de RCEI y AVAC para ponesimod y todos sus comparadores para la población global (teriflunomida, dimetilfumarato, interferones, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod, acetato de glatiramero), y para los comparadores con enfermedad altamente activa (cladribina, ocrelizumab, fingolimod, ozanimod, alemtuzumab, ofatumumab todos los resultados aparecen censurados.

***7.3 Evaluación económica de elaboración propia***

|  |
| --- |
| **Tabla 7.3.0.1. Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos comparados** |
|  | Ponesimod 20 mg | Teriflunomida 14 mg | Diferencia entre A y B y su IC95% | Referencia | Supuestos asumidos |
| Variable principal del ensayo clínico: **Media** **TAR** | 0,202 | 0,290 | -0,088 | EPAR |  |
| ***Progresión de la discapacidad mantenida durante 12 semanas (% pacientes con evento)*** | 57 (10,1%) | 70 (12,4%) | 0,83 (0,58 a 1,18) | EPAR | No se puede emplear ya que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos |

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

Se ha seleccionado la variable principal Tasa Anual de Recaída para realizar el análisis.

No se emplea la variable secundaria Progresión de la Discapacidad ya que no se observa diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

|  |
| --- |
| **Tabla 7.3.2.1. Análisis de coste-efectividad** |
|  | Variable | **Descripción de la VARIABLE evaluada** | **Eficacia de Ponesimod 20 mg** | **Eficacia de Teriflunomida 14 mg** | **Diferencia de eficacia**  |  | Coste por paciente con ponesimod | Coste por paciente con teriflunomida | **Coste incremental** | **Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)** |
| **Supuesto 1**: Considerando que el precio de ponesimod es el precio americano: **26.340 €** |
|  | **Media** **TAR** |  | 0,202 | 0,290 | -0,088 |  | **26.340 €** | 14.278 € | 12.062 € | 137.068 € |
| Los datos de eficacia se extraen del apartado 5.2 del programa MADRE y variables recogidas en la tabla 7.3.0.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1. |

|  |
| --- |
| **Tabla 7.3.2.1. Análisis de coste-efectividad** |
|  | Variable | **Descripción de la VARIABLE evaluada** | **Eficacia de Ponesimod 20 mg** | **Eficacia de Teriflunomida 14 mg** | **Diferencia de eficacia**  |  | Coste por paciente con ponesimod | Coste por paciente con teriflunomida | **Coste incremental** | **Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)** |
| **Supuesto 2**: Considerando que el precio de ponesimod es igual que el precio de fingolimod: **20.606,85 €** |
|  | **Media** **TAR** |  | 0,202 | 0,290 | -0,088 |  | **20.606,85 €** | 14.278 € | 6.328,8 € | 71.918,18 € |
| Los datos de eficacia se extraen del apartado 5.2 del programa MADRE y variables recogidas en la tabla 7.3.0.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1. |

|  |
| --- |
| **Tabla 7.3.2.1. Análisis de coste-efectividad** |
|  | Variable | **Descripción de la VARIABLE evaluada** | **Eficacia de Ponesimod 20 mg** | **Eficacia de Teriflunomida 14 mg** | **Diferencia de eficacia**  |  | Coste por paciente con ponesimod | Coste por paciente con teriflunomida | **Coste incremental** | **Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)** |
| **Supuesto 3:** Considerando que el precio de ponesimod se reduce un 30% respecto al precio de fingolimod: **14.424 €** |
|  | **Media** **TAR** |  | 0,202 | 0,290 | -0,088 |  | **14.424 €** | 14.278 € | 6.328,8 € | 1.661 € |
| Los datos de eficacia se extraen del apartado 5.2 del programa MADRE y variables recogidas en la tabla 7.3.0.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1. |

Según los supuestos incluidos, disminuir 0,088 eventos anuales costaría 137.068 (considerando el precio americano de ponesimod), 71.918 € (considerando precio similar al fingolimod español) o 1.661 € (considerando una reducción del 30% respecto al precio de fingolimod) comparado con teriflunomida.

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes 10. Por lo que hay 55.000 personas con esclerosis múltiple en España. El impacto presupuestario en España dependería del grado de penetración del fármaco en EMRR y la línea de tratamiento en la que sea empleado. Asumiendo tratamiento únicamente de segunda línea, Según Hidalgo & Villoro (Hidalgo et Villoro 2016 (Poster AES). los tratamientos de segunda línea (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab) de la EM corresponden a un 29% del total, y suponiendo un reemplazo parcial del tratamiento actual, pudiera ser esperable que un 15% de los pacientes fueran candidatos al fármaco.

|  |
| --- |
| ***Tabla .* Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento coste estimado anual considerando tratamiento de segunda línea** |
| **Escenario 1: Considerando la sustitución de fingolimod por ponesimod para pacientes de segunda línea de tratamiento** |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Impacto económico anual |
| 2.392 | +5.734 € (ponesimod versus fingolimod, primer año de tratamiento) | +13.715,728 € |

|  |
| --- |
| **9. ÁREA DE CONCLUSIONES.** |

***9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas***

**A) Aspectos clínico-terapéuticos**

Eficacia

Ponesimod ha sido evaluado en un ensayo pivotal fase III, doble ciego, controlado con teriflunomida. En relación a los pacientes incluidos, la puntuación media en la escala basal EDSS era de 2,57, la media del número de brotes en el último año fue 1,3, el 43,1 % de los pacientes habían recibido un tratamiento previo con FAME y el 35,5 % de los pacientes presentaban enfermedad con alta actividad. En el tipo de EM, la proporción de pacientes incluidos con EMSP (2,6%) fue muy reducida. La mayoría tenían EMRR.

Para la variable principal tasa anual de recaídas (TAR) ponesimod demostró superioridad a teriflunomida estadísticamente significativa. Ésta es una variable subrogada, representativa de los brotes de la enfermedad aceptable.

En relación a las variables secundarias, Ponesimod demostró superioridad en la reducción del número de lesiones únicas activas (CUALs) en resonancia magnética (reducción del número de CUALs del 56%), pero fracasó en demostrar superioridad con respecto a teriflunomida en la progresión de la discapacidad. El efecto observado en fatiga, evaluado mediante la escala FSIQ-RMS, no es clínicamente relevante. Como la escala no ha sido previamente validada en ningún ensayo clínico, no está claro si la falta de efecto es un fallo de la escala o del tratamiento.

Según análisis de subgrupos no se identifican diferencias relevantes para ninguno de los estudiados.

Se ha localizado publicado un meta-análisis en red (NMA) para evaluar la eficacia y tolerancia de FAMEs que actúan sobre los receptores S1P (amiselimod, ozanimod, ponesimod, siponimod y fingolimod). Cuando se realizó este metanálisis en red no se había publicado el ensayo clínico aleatorizado fase III de ponesimod vs. teriflunomida por lo que los resultados del mismo no son concluyentes.

Por otra parte, la ausencia de una comparación directa con un tratamiento activo de segunda línea es una limitación importante a la hora de establecer la eficacia observada de ponesimod.

Seguridad

En el estudio pivotal los efectos adversos más frecuentes derivados del tratamiento fueron: aumento de ALT, nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Los que han supuesto la discontinuación del estudio fueron más frecuentes en el grupo de ponesimod que en el de teriflunomida (disnea, aumento de ALT, de AST y edema macular).

**B) Coste, coste-eficacia incremental e impacto presupuestario.**

* Es necesario conocer el coste del tratamiento en España para estimar el coste eficacia incremental e impacto presupuestario. Y también valorar los distintos escenarios de tratamiento: enfermedad activa (y posibilidad de recibir su primer tratamiento) y el subgrupo con enfermedad muy activa.
* Ponesimod fracasó en demostrar superioridad con respecto a teriflunomida en la progresión de la discapacidad por lo que, parece razonable que el coste anual de ponesimod debería estar próximo al mismo para ser una opción en EMRR.

***9.2 Decisión***

Se incluye en la GFT para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen. La elección entre ponesimod y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. *Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.* Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
2. *Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH*). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>
3. *EMA. Ficha técnica Ponesimod [Internet] 2021. [Consultado el 14 de junio de 2021]* Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf>
4. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults. UptoDate. 2019. [Consultado: 21 de junio de 2021] Disponible en: <http://www.uptodate.com>
5. Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around the world. 2020. [acceso: 21/06/21]. Disponible en:<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
6. Vargas, D. L. & Tyor, W. R. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research, https://doi.org/10.1136/jim-2016-000339 (2017).
7. Irigoyen Rodriguez I, Arocas Casañ V, Fraga Fuentes MD. Ocrelizumab en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple progresiva primaria temprana. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.) Mayo 2018. ISBN. 978-84-09-01154-4. [Consultado el 21 junio de 2021]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm> También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
8. Rodríguez-Antigüedad Zarranz A, Mendibe Bilbao M, Llarena González C, Audicana C. Mortality and cause of death in multiple sclerosis: findings from a prospective population based cohort in Bizkaia, Basque Country, Spain. Neuroepidemiology. 2014; 42 (4):219-25.
9. Montalban X, Gold R, Thompson A, Otero-Romero S, Amato MP et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. 2018; 24(2) 96–120
10. García Merino A, Ara Callizo JR et al. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología. 2017; 32 (2): 113-9. [Consultado: 22 junio 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.026>
11. EMA. Ficha técnica Dimetilfumarato [Internet]. 2014 [consultada 22 junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf>
12. EMA. Ficha técnica Teriflunomida [Internet]. 2014 [consultada 22 junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf>
13. EMA. Ficha técnica Fingolimod [Internet]. 2011 [consultada 22 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf>
14. EMA. Ficha Técnica Ocrelizumab [Internet]. 2018 [Consultado el 25 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf>
15. EMA. Ficha técnica Alemtuzumab [Internet]. 2013 [consultada 25 abril de 2019]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf>
16. EMA. Ficha técnica Natalizumab [Internet]. 2006 [consultada 28 de Junio de 2021]. Disponible en:<http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf>
17. EMA. Informe público de evaluación Ponesimod [Internet] 2021 [consultado el 21 junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf>
18. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558-567. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405
19. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis [Internet] 2015 [consultado 25 junio de 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf>
20. Tong J, Zou Q, Chen Y, Liao X, Chen R, Ma L, Zhang D, Li Q. Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurol Sci. 2021 May;42(5):1687-1695. doi: 10.1007/s10072-021-05049-w. Epub 2021 Feb 1. Erratum in: Neurol Sci. 2021 Mar 19;: PMID: 33523319; PMCID: PMC8043952
21. Scottish Medicines Consortium [Internet] 2021 [consultado el 1 noviembre de 2021] Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6424/ponesimod-ponvory-abbrevaited-final-october-2021-for-website.pdf
22. NICE. Technology appraisal guidance Published: 2 feb 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta254 Ponesimod for treating relapsing multiple sclerosis [consultado el 1 de marzo de 2022] https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82600491525829
23. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2. [updated 2021]. Barcelona: The Cochrane Collaboration, 2021. Disponible en: [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training](https://training.cochrane.org/handbook/current)
24. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

**ANEXO 1. Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane *23, 24*.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Dominios** | **Estudio OPTIMUM** |
| **Generación adecuada de la secuencia de aleatorización** | Riesgo de sesgo bajo |
| **Ocultamiento adecuado de la asignación** | Riesgo de sesgo bajo |
| **Cegamiento de los pacientes y del personal** | Riesgo de sesgo moderado |
| **Cegamiento de los evaluadores del resultado** | Riesgo de sesgo moderado |
| **Datos de resultado incompletos** | Riesgo de sesgo bajo |
| **Notificación selectiva de los resultados** | Riesgo de sesgo bajo |
| **Otras fuentes de sesgo** | Riesgo de sesgo bajo |
| Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones  |

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Ruth Ubago Pérez

**– Institución en la que trabaja:** Complejo Universitario San Cecilio

**– Institución que le vincula al informe.** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo de trabajo GENESIS.

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI ⌧NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI ⌧NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  |
| Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  |
| Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  |
| Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  |

 |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**19/09/2022**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Icíar Martínez López

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Son Espases

**– Institución que le vincula al informe.** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo de trabajo GENESIS.

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI ⌧NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI ⌧NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  |
| Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  |
| Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  |
| Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  |

 |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**19/09/2022**

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE PONESIMOD en esclerosis múltiple recurrente-remitente.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: *Fernando Gil-Fournier (Market Access Partner) / Rocio Gomez (Medical Manager) / Lucia Ruiz (Pricing) / Alvaro Rico(Product Manager) / Elena Sepulvera (Regulatory affairs)*

Centro, sociedad o empresa: Roche Farma España S.A.

Teléfono de contacto: 650974662 (Fernando Gil-Fournier);

FÁRMACO: *Ocrelizumab (Ocrevus)*

POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres hojas). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Si tiene alguna duda al respecto póngase en contacto con

Envíe este impreso por e-mail a: . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo.

Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

 Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos).*

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

**Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:**

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Fernando Gil-Fournier*Market Access*Roche Farma España S.A. | **Alegación 1: Efectos adversos de Ocrelizumab Pag. 8 Tabla 4**Los efectos adversos de depresión y dolor de espalda no se reflejan en el informe EPAR. 3.4. Unfavourable effects pagina 170 (adjuntamos documento) | Aceptada (retirado de la tabla) |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Tatiana Caraballo López/ Macarena Alcalá Galán

Cargo que ocupa: Medical Advisor/ Market Access and Health Economics

Centro, sociedad o empresa: Janssen-Cilag S.A.

Teléfono de contacto: 672 638000/ 661 209709

FÁRMACO: PONVORY (Ponesimod)

INDICACIÓN/ES: Esclerosis múltiple recurrente

POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres hojas). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Si tiene alguna duda al respecto póngase en contacto con informesgenesis@sefh.es

Envíe este impreso por e-mail a: informesgenesis@sefh.es . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo.

Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

 Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos).*

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

**Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:**

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |
| --- |
|  Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Tabla 4, Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (página 7):** En “otras características diferenciales” se debería mencionar para ponesimod la reversibilidad del efecto sobre el recuento linfocitario, debido a la relevancia de esta característica y la diferenciación que supone frente al resto de alternativas.Proponemos incluir la información disponible en la ficha técnica de Ponesimod: *“los recuentos linfocitarios volvieron al rango normal en >90 % de los sujetos sanos 1 semana después de la interrupción del tratamiento. Durante el programa de desarrollo clínico, los recuentos linfocitarios periféricos volvieron al rango normal durante la semana siguiente a la interrupción del tratamiento con ponesimod”.*1 | Respuesta TutorAceptado. Incorporado a la tabla: “El recuento linfocitarioVolvió a VN >90 % de los sujetos sanos 1 semana tras la interrupción del tratamiento.” |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Tabla 8 (página 16):** Se deberían incluir los objetivos exploratorios preespecificados ‘atrofia cerebral total’, ‘NEDA3’ y ‘NEDA4’2,3**Proponemos incluir:** *“resultados exploratorios de interés”* * *“atrofia cerebral total (cambio porcentual medio desde el basal a semana 108; Ponesimod = -0,91; Teriflunomida = -1,35; reducción relativa del 27,2%, p<0,0001)”*
* *“NEDA 3 medio estimado, % (95% LC) Ponesimod =25%; Teriflunomida =16,4%; p<0,001)”*
* *“NEDA 4 medio estimado, % (95% LC) Ponesimod=11,4%; Teriflunomida=6,5%; p=0,003).*
 | No se incluye, la finalidad de la tabla es identificar si la variable es subrogada o directa |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Variables (pág. 19):** Las variables de discapacidad confirmada a 12 y 24 semanas fueron ambas preespecificadas como variables secundarias en el estudio2,3. Sin embargo, en el texto del documento se establece que **“…**aunque en el estudio se estudian las variables de progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas y a las 24 semanas, únicamente se considera como variable secundaria la progresión a las 12 semanas, y la progresión a las 24 semanas se considera como variable exploratoria, siendo esta variable más relevante para establecer la progresión de discapacidad”.**Proponemos sustituir el párrafo anterior por este otro**: *“****“…****en el estudio se estudian las variables de progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas y a las 24 semanas, ambas preespecificadas como variables secundarias. En base al modelo de análisis estadístico jerarquizado propuesto en el ensayo, solo se evaluarían con el nivel alfa completo aquellas variables en las que el objetivo secundario precedente fuera estadísticamente significativo vs Teriflunomida. En el caso de la acumulación de discapacidad confirmada a 24 semanas solo se pudo evaluar de manera exploratoria ya que el objetivo anterior (acumulación de discapacidad confirmada a 12 semanas) no fue significativamente distinto entre los brazos de tratamiento”* | Aceptado e incorporado |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Análisis de subgrupos (página 20)**: “En el análisis de subgrupos, preespecificado, de la TAR *según el tipo esclerosis múltiple*, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (EMRR y EMSP), p\* de interacción=0,3032. Únicamente 15 pacientes fueron diagnosticados de EM Secundaria Progresiva EMSP. El resultado de este subgrupo es favorable para los pacientes tratados con teriflunomida (RR= 1,299 IC95% 0,538 3,134)”. **Proponemos añadir a continuación del texto anterior:** *Las autoridades regulatorias consideraron, de acuerdo con la guía para la investigación de productos medicinales para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple*3, *que la eficacia en términos de tasa anualizada de recaídas observada en pacientes con EMRR puede ser extrapolada a pacientes EMSP”.4* | No aceptado, La bibliografía propuesta es de 2015 pero no ha sido aceptado de forma unánime ese criterio. |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Relevancia clínica de los resultados estudio OPTIMUM** **(pág. 23):** “Para la variable de progresión de la discapacidad EDSS, tanto a las 12 semanas como a las 24 semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos”. **Proponemos añadir a continuación:** Sin embargo, *cabe destacar que Teriflunomida es el único FAME que cuenta con dos ensayos clínicos independientes en el que muestra un efecto estadísticamente significativo y favorable a teriflunomida en la acumulación de discapacidad acumulada. Adicionalmente, dado el perfil de paciente incluido en el ensayo OPTIMUM (pacientes con un nivel de discapacidad media inicial bajo [EDSS 2,6] un 83,5% con EDSS basales de 3,5 puntos o menos y la baja tasas de eventos de progresión vistos para Teriflunomida y Ponesimod a lo largo de 2 años de estudio), apuntan a una limitación en el diseño de este para detectar diferencias entre tratamientos respecto de esta variable”.*3 | No se acepta |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Relevancia clínica de los resultados estudio OPTIMUM** **(pág. 23):** En relación al punto anterior y para dar mayor soporte a la evidencia disponible sobre el beneficio de Ponesimod sobre la progresión de la discapacidad, **proponemos añadir:** “*Además, entre los objetivos exploratorios del estudio se evaluó la atrofia cerebral total (variable correlacionada con la progresión de la discapacidad a medio y largo plazo en publicaciones previas). El resultado tras 2 años de estudio mostró una diferencia favorable y significativa para Ponesimod vs Teriflunomida (diferencia de 0,34%; p<0,0001), apuntando a que el efecto de Ponesimod no se restringe al control de la TAR o la acumulación de lesiones a corto plazo, implicando también una prevención de la acumulación del daño tisular cerebral”.*3 | No se acepta |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Relevancia clínica de los resultados estudio OPTIMUM** **(pág. 23):** En relación al punto anterior y para dar mayor soporte a la evidencia disponible sobre el beneficio de Ponesimod sobre la progresión de la discapacidad, **proponemos añadir:** “*Por último, también se incluyeron como objetivos exploratorios el porcentaje de pacientes que cumplieron criterios NEDA 3 y NEDA 4 tras dos años de estudio en ambos brazos de tratamiento.* *Los resultados mostraron que un numero significativamente superior de pacientes tratados con Ponesimod cumplían con los criterios NEDA 3 (p<0,001) y NEDA 4 (p=0,003)”.* 3 | Aceptado: incluido como Para la variable de progresión de la discapacidad EDSS, tanto a las 12 semanas como a las 24 semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque en un análisis posterior se observó que en el grupo tratado con ponesimod más pacientes cumplían con los criterios NEDA 3 (p<0,001) y NEDA 4 (p=0,003) |
| Macarena Alcalá(Market Access & Health Economics, Janssen-Cilag SA) | **Área económica (Punto 7, páginas 34 a 37)**El pasado 5 de mayo de 2022 se acordaron las condiciones de precio y financiación de Ponvory por parte de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos.5 El PVL notificado establecido para las diferentes presentaciones de Ponvory es el siguiente:*-PONVORY 20 mg. 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA (CN 731144): 1.374,78 €**-PONVORY 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mg. 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON**PELICULA (CN 731145): 687,39 €*Por ello, **proponemos que se tome en consideración dicho precio tanto en la tabla 1 del informe** (“Presentaciones y precio”, página 2), **como en los apartados correspondientes a la evaluación económica** (páginas 34 a 37).No obstante, como es habitual, el PVL financiado real para el Sistema Nacional de Salud, que se acuerda de forma confidencial, difiere considerablemente de este PVL notificado, suponiendo un menor precio de los envases y en consecuencia en el coste del tratamiento y el coste incremental frente a las alternativas disponibles.En la citada resolución, se establece la financiación de Ponvory para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen. Así, la financiación de Ponvory está aprobada para toda su indicación en ficha técnica1, sin restricciones. Además, el Grupo Coordinador de Revalmed ha adoptado el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) definitivo para Ponvory6. El IPT concluye que, “*de acuerdo a su perfil de eficacia, ponesimod podría considerarse en primera línea como una alternativa a teriflunomida, en el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen*”. Dadas las condiciones de financiación sin restricciones y el posicionamiento terapéutico como alternativa de primera línea de tratamiento, **proponemos que Ponesimod sea evaluado en el presente documento como un tratamiento de primera línea, y como tal, sea comparado en términos de coste eficacia con otras alternativas de primera línea en el apartado de evaluación económica, en concreto frente a teriflunomida,** que sería el comparador más adecuado dado que Ponesimod ha demostrado superioridad frente a teriflunomida (también de primera línea) mediante comparación directa en el ensayo pivotal2,3.Con todo lo anterior, **proponemos que las tablas de análisis de coste-efectividad del punto 7.3.2.1 contemplen los siguientes supuestos, todos ellos frente a teriflunomida**:  *-Supuesto 1: Considerando como precio de ponesimod el PVL notificado aprobado por la CIPM en Mayo de 2022 + IVA (coste anual 18.630,07 €), disminuir 0.088 eventos anuales costaría 49.455 €.* *-Supuesto 2: Considerando que el PVL financiado de Ponesimod fuese un 30% menor que el PVL notificado (coste anual 13.046,66 €), disminuir 0.088 eventos anuales no tendría ningún coste incremental para el sistema, e incluso supondría un ahorro de 13.992,50 €.* *-Supuesto 3: Considerando que el PVL financiado de ponesimod fuese un 50% menor que el PVL notificado (coste anual 9.319,10 €), disminuir 0.088 eventos anuales no tendría ningún coste incremental para el sistema, e incluso supondría un ahorro de 56.351,11 €.*Por los motivos expuestos anteriormente y las respectivas referencias citadas1,2,5,6, **proponemos que en el apartado 7.4 (estimación del impacto presupuestario) Ponesimod sea igualmente considerado un tratamiento de primera línea.** | NO es cierto, lo que indica IPT es: “*, ponesimod* ***podría considerarse*** *en primera línea como una alternativa a teriflunomida, en el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR)* ***con enfermedad activa*** *definida por características clínicas o de imagen”* |
| Macarena Alcalá(Market Access & Health Economics, Janssen-Cilag SA) | **Punto 9, apartado B) Coste, coste-eficacia incremental e impacto presupuestario (página 38)**Por los motivos expuestos anteriormente y las respectivas referencias citadas1,2,5,6, **proponemos que en el apartado ponesimod sea igualmente considerado un tratamiento de primera línea, para pacientes con enfermedad activa.** | NO es cierto, lo que indica IPT es: “*, ponesimod* ***podría considerarse*** *en primera línea como una alternativa a teriflunomida, en el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR)* ***con enfermedad activa*** *definida por características clínicas o de imagen”* |
| Tatiana Caraballo (Medical Advisor,Janssen-Cilag SA) | **Punto 9 (Resumen de los aspectos más significativos), apartado A) Aspectos clínico-terapéuticos (página 38)**Al resumir la eficacia demostrada por Ponesimod en las variables secundarias del estudio OPTIMUM, no se ha mencionado la variable secundaria de “número de lesiones únicas activas (CUALs)”.**Proponemos incluir en el párrafo relativo a las variables secundarias el siguiente párrafo**: *“Ponesimod demostró superioridad a teriflunomida estadísticamente significativa en la reducción del número de lesiones únicas activas (CUALs) en resonancia magnética. Ponesimod mostró una reducción del número de CUALs del 56% aproximadamente en comparación con teriflunomida”*.3 | Aceptada : “En relación a las variables secundarias, Ponesimod demostró superioridad en la reducción del número de lesiones únicas activas (CUALs) en resonancia magnética (reducción del número de CUALs del 56%),” |

Referencias:

1. AEMPS. Ficha técnica de Ponesimod, 2022. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211550002/FT_1211550002.pdf>
2. CHMP Assessment Report PONVORY 25/03/2021 EMA/CHMP/206970/2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf>

1. Kappos L et al., Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 May 1;78(5):558-567
2. Guía para la investigación de productos medicinales para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple, 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf>
3. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos, Sesión 224 de 5 de mayo de 2022. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20220602_ACUERDOS_CIPM_224.pdf>
4. Informe de posicionamiento terapéutico de Ponesimod.

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Juan Luis López-Belmonte

Cargo que ocupa: Acceso al Mercado

Centro, sociedad o empresa: Sanofi

Teléfono de contacto:628 278 854

FÁRMACO: Ponesimob (Ponvory)

INDICACIÓN/ES: Tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen.

POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres hojas). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Si tiene alguna duda al respecto póngase en contacto con informesgenesis@sefh.es

Envíe este impreso por e-mail a: informesgenesis@sefh.es . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo.

Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

 Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos).*

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

**Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:**

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |
| --- |
|  Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) |
| Autor.: **Juan Luis López-Belmonte** Cargo: **Acceso al mercado**Centro, sociedad o empresa. **Sanofi**  | Tabla 4. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares. Columna teriflunamida, fila: Otras características diferenciales. Texto “Monitorizar PA, ALT, GGT, y recuento sanguíneo completo.Contraindicado en IH grave (Child\_Pugh C) Teratógeno”**.** **Propuesta de texto alternativo: “Una toma al día vía oral. Requiere monitorización antes y durante el tratamiento. Contraindicado en IH grave (Child\_Pugh C)****y en embarazadas.** Justificación: Proponemos un texto en línea con las especificaciones realizadas en el resto de las moléculas incorporadas en la tabla 4.  | Respuesta TutorAceptada |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación |  |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación |  |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación |  |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación |  |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Ana M López González

Cargo que ocupa: Coordinadora grupo GEAFEN

Centro, sociedad o empresa: SEFH

Teléfono de contacto: 649 42 71 32

FÁRMACO: PONESIMOD

INDICACIÓN/ES: Esclerosis múltiple remitente-recurrente

POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres hojas). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Si tiene alguna duda al respecto póngase en contacto con informesgenesis@sefh.es

Envíe este impreso por e-mail a: informesgenesis@sefh.es . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo.

Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

 Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos).*

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

**Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:**

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |
| --- |
|  Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) |
| ANA LOPEZ. COORDINADORA GEAFEN-SEFH | Texto de la propuesta-Valoren modificar la denominación de tasa anualizada de recaída por tasa anualizada de brotes (TAB). En los IPT aparece así la variable. | Respuesta TutorAceptada, incluida ambas (en todas las apreciaciones pertinentes) |
| ANA LOPEZ. COORDINADORA GEAFEN-SEFH. | Texto de la propuesta-Valoren indicar que la escala FSIQ-RMS está validada para PROM (ver EECC OPTIMUM) | Aceptada (pg 29) |
| ANA LOPEZ. COORDINADORA GEAFEN-SEFH | Texto de la propuesta-Valorad explicar en leyenda de la tabla o en el texto cuando la p de interacción en el análisis por subgrupos tiene significación estadística o no, valorad indicar los valores para evitar la confusión con valores de p ≤ 0,05. | No procede (es la base del análisis de subgrupos conocer el significado de p) |

**FE DE ERRATAS**

**Página 1** (Título)

Dada la indicación aprobada para Ponesimod en su ficha técnica (“formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa”, la evidencia proporcionada por el ensayo clínico pivotal OPTIMUM y la evaluación realizada por el Grupo Coordinador de Revalmed en el informe de posicionamiento terapéutico de Ponesimod (“en Esclerosis Múltiple Recidivante”, el presente informe GENESIS debería titularse “PONESIMOD en esclerosis múltiple recurrente” o “PONESIMOD en esclerosis múltiple recidivante”

***Texto original***

*PONESIMOD en esclerosis múltiple recurrente-remitente*

***Se propone la siguiente redacción:***

*PONESIMOD en esclerosis múltiple* ***recurrente (o recidivante****)*

*Referencias:*

*-Ficha técnica de Ponesimod. AEMPS, 2022. Disponible en:* [*https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211550002/FT\_1211550002.pdf*](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211550002/FT_1211550002.pdf)*.*

*-Ensayo OPTIMUM: Kappos L et al.. JAMA Neurol. 2021 May 1;78(5):558-567*

*Otras referencias: IPT adoptado de Ponesimod.*

**Página 7** (Tabla 4, Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares**)**

En el apartado de “otras características diferenciales”, la información relativa a la necesidad de monitorización cardíaca para Ponesimod es incorrecta.

***Texto original***

*Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis.*

***Se propone la siguiente redacción:***

*Se recomienda llevar a cabo una monitorización tras la administración de la primera dosis durante 4 horas únicamente en pacientes con bradicardia sinusal [FC inferior a 55 latidos por minuto (lpm)], bloqueo AV de primer o segundo grado [tipo Mobitz I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca ocurridos más de 6 meses antes del inicio del tratamiento y que se encuentran en situación estable.*

*Referencia:*

*Referencia: Ficha técnica de Ponesimod. AEMPS, 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211550002/FT\_1211550002.pdf*

**Página 12** (Tabla 6, Ensayos clínicos aleatorizados)

Se indica que el estudio de extensión del fase 2 (NCT01093326) no tiene resultados disponibles. En el pasado mes de junio se publicó un artículo científico con los resultados de eficacia y seguridad de Ponesimod en los pacientes que completaros los períodos de tratamiento 1, 2 y 3 establecidos en el diseño del estudio (hasta 432 semanas).

***Texto original***

*Activo, sin reclutar, sin resultados*

***Se propone la siguiente redacción:***

*Activo, sin reclutar, con resultados publicados*

*Referencia: Freedman MS et al., Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. Neurology. 2022 Jun 6:10.1212/WNL.0000000000200606*

**Página 17** (Conclusiones del estudio OPTIMUM)

Se indica que el estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de EMRR, lo cual es incorrecto. Tal y como se establece en otras partes del mismo documento (por ejemplo en las páginas 11, 12 o 14), el estudio OPTIMUM se realizó en pacientes con diagnóstico de EMR.

***Texto original***

*En el análisis primario, se observó que ponesimod 20 mg disminuye la tasa anualizada de brotes en los pacientes con diagnóstico de EMRR de manera estadísticamente significativa comparado con teriflunomida 14 mg.*

***Se propone la siguiente redacción:***

*En el análisis primario, se observó que ponesimod 20 mg disminuye la tasa anualizada de brotes en los pacientes con diagnóstico de* ***EMR*** *de manera estadísticamente significativa comparado con teriflunomida 14 mg.*

*Referencia: Kappos L et al., Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 May 1;78(5):558-567*

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>

 [↑](#footnote-ref-2)