

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA VERSIÓN CORTA (ETS-C)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA VERSIÓN CORTA N° 02-2024

Noviembre, 2024

Dimetilfumarato para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a tratamiento con interferón beta

**Red Nacional de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias -
RENETSA**

Informe elaborado según Documento elaborado según Manual
de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Versión Corta,
aprobado mediante Resolución Ministerial N°112-2022/MINSA

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



AUTORIDADES E INFORMACIÓN INSTITUCIONAL:

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) del Ministerio de Salud, en su calidad de secretaria técnica.

Equipo metodológico

Kevin Flores Lovon¹. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisor

Sergio Goicochea Lugo¹. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Dimetilfumarato para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso al tratamiento con interferón beta. Elaborado por Kevin Flores Lovon. Lima: Sub Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, noviembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Versión corta N° 02 -2024.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN.....	13
II. OBJETIVO	15
III. MÉTODO	15
IV. RESULTADOS.....	19
V. CONCLUSIONES	26
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	27
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	27
VIII. FINANCIAMIENTO.....	28
IX. REFERENCIAS.....	28
X. ANEXOS	30

MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) se realizó a solicitud del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) del Ministerio de Salud, en su calidad de secretaria técnica.
- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante autoinmune que afecta al sistema nervioso central (SNC). En Perú, se estima una prevalencia de 9.12 casos por cada 100 000 habitantes. El subtipo más frecuente es la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) pues representa el 85% de los casos de EM.
- El dimetilfumarato es un inmunomodulador y antiinflamatorio del sistema nervioso central, desarrollado para el tratamiento de la EM. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en marzo de 2013 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en enero del 2014 para el tratamiento de pacientes con esta condición. En Perú, cuenta con registro sanitario vigente, que se encuentra en proceso de reinscripción por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada fue, **P:** Adultos con EMRR con fracaso al tratamiento con interferón beta; **I:** Dimetilfumarato; **C:** Fingolimod; **O:** Desenlaces críticos para la decisión (calidad de vida, progresión de la discapacidad, eventos adversos serios), y desenlaces importantes para la decisión (recaídas, discontinuación por eventos adversos, y eventos adversos grado 3 y 4).
- La evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de dimetilfumarato provino de tres estudios observacionales comparativos. No se identificó ninguna revisión sistemática o ensayo clínico que compare ambos tratamientos.
- Se establecieron tres desenlaces críticos para la toma de decisiones: calidad de vida, progresión de la discapacidad, y eventos adversos serios. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para el desenlace de progresión de la discapacidad. En adición, se establecieron tres desenlaces importantes para la toma de decisiones: recaídas, discontinuación por eventos adversos, y eventos adversos de grado 3 y 4. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para el desenlace de recaídas y discontinuación por eventos adversos.
- La certeza de evidencia de los resultados en los desenlaces de progresión de la discapacidad, recaídas, y discontinuación por eventos adversos fue “muy baja” debido a

riesgo de sesgo, imprecisión por la escasa cantidad de muestra o eventos, y evidencia indirecta debido a que algunos participantes no fracasaron al uso de interferón beta sino al uso de acetato de glatirameró como tratamiento de primera línea.

- Por lo descrito, la evidencia disponible al momento no muestra un balance riesgo-beneficio a favor del uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod para adultos con EMRR que han fracasado al uso de interferón beta debido a la incertidumbre y limitaciones de los resultados.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) se realiza a solicitud del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) del Ministerio de Salud, en su calidad de secretaria técnica, la cual hizo llegar la pregunta PICO formulada por el equipo de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR); **I:** Dimetilfumarato; **C:** Placebo y otras terapias modificadoras de la enfermedad; **O:** Recaída, progresión de la discapacidad, calidad de vida y eventos adversos.

A partir de la pregunta PICO recibida, se realizó el proceso de ajuste y validación de la pregunta PICO. Producto de ello se obtuvo la siguiente pregunta PICO validada: **P:** Adultos con EMRR con fracaso al tratamiento con interferón beta; **I:** Dimetilfumarato; **C:** Fingolimod; **O:** Desenlaces críticos para la decisión (calidad de vida, progresión de la discapacidad, eventos adversos serios), y desenlaces importantes para la decisión (recaídas, discontinuación por eventos adversos, y eventos adversos grado 3 y 4).

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante autoinmune que afecta al sistema nervioso central (SNC). En Perú, al 2016, se reportó una prevalencia de 9.12 casos por cada 100 000 habitantes. El subtipo más frecuente es la EMRR pues representa el 85% del total de casos. La EMRR se caracteriza por ataques intermitentes de síntomas (recaídas), seguidos de un período corto o largo sin ataques clínicos (remisiones). Los síntomas neurológicos están asociados al área de inflamación del SNC.

El objetivo de las terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, es reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas, retardar la progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

b. Tecnología sanitaria

El dimetilfumarato es un inmunomodulador y antiinflamatorio del SNC desarrollado para el tratamiento de la EM. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en marzo de 2013 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en enero del 2014 para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. En Perú, dimetilfumarato cuenta con un registro sanitario vigente (N° EE07308- EE07309) por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos

y Drogas (DIGEMID), el cual está en proceso de reinscripción bajo el nombre comercial de DIMEFUL®. La dosis recomendada es una dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Las dosis posteriores se administran después de 7 días, luego de lo cual se incrementa a la dosis recomendada de 240 mg, dos veces al día. El dimetilfumarato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al dimetilfumarato o a alguno de los excipientes del producto.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de dimetilfumarato en comparación a fingolimod para el tratamiento de adultos con EMRR con fracaso a interferón beta.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline/PubMed, Cochrane Library y EMBASE utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el **Anexo 01** para identificar documentos que coincidieran con la pregunta PICO. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) de fase III, y revisiones sistemáticas (RS) de ECA con o sin metaanálisis (MA). En caso de no encontrar ninguno de estos tipos de estudio, se incluyeron ECA de fase II, estudios observacionales comparativos, o estudios de comparación indirecta (RS con metaanálisis en red [MAR]). De forma complementaria se realizaron búsquedas de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) de América Latina.

La calidad de la evidencia se valoró usando la herramienta *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) para valorar el rigor metodológico de las GPC, el instrumento *AMeasurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para RS, la herramienta *Risk of Bias Tool* de la colaboración Cochrane (RoB 1) para ensayos clínicos aleatorizados, y la escala *New Castle Ottawa* (NOS) para estudios observacionales.

La certeza de la evidencia se determinó según la metodología GRADE, se elaboraron tablas de resumen de evidencia y se comunicaron los resultados para cada desenlace según los fraseos estandarizados por dicha metodología.

RESULTADOS

Mediante la búsqueda sistemática se identificaron tres estudios observacionales comparativos, tres GPC y tres ETS que cumplieron criterios de selección.

Resultados de los estudios observacionales

Calidad de vida (desenlace crítico)

No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace.

Progresión de la discapacidad (desenlace crítico)

A los 18 meses, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad fue de 10% (19/190) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 4% (8/190) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de +5.8% (Intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: +0.3% a +18.1%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 2 niveles de riesgo por imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta, debido a que la población tuvo como fracaso previo a tratamiento con interferón y acetato de glatiramer. Por ello, en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre la progresión de la discapacidad a los 18 meses de seguimiento al brindar dimetilfumarato en comparación con fingolimod, es muy incierto.

Eventos adversos serios (desenlace crítico)

No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace.

Recaídas (desenlace importante)

- **Riesgo de recaída**

A los 18 meses, el porcentaje de pacientes con riesgo de caída fue de 16% (30/190) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 13% (25/190) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de +5.9% (IC 95%: -6.6 a +41.7%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 2 niveles por riesgo de imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta debido a que la población tuvo como fracaso previo a tratamiento con interferón y acetato de glatiramer. Por ello, en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre el riesgo de recaída a los 18 meses de seguimiento al brindar dimetilfumarato en comparación con fingolimod, es muy incierto.

- **Primera de recaída**

El porcentaje de pacientes que tuvieron una primera recaída fue de 17% (17/99) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 18% (18/99) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de -1.1% (IC 95%: -8.7 a +12.9%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 2 niveles por riesgo de imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta debido a que la población tuvo como fracaso previo a tratamiento con interferón, acetato de glatiramer y teriflunomida. Por

ello, en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre el riesgo de la primera recaída, es muy incierto. No se detalla el tiempo de seguimiento.

Discontinuación por eventos adversos (desenlace importante)

Hasta los 32.2 meses en promedio, el porcentaje de paciente que tuvieron discontinuación por efectos adversos fue de 41.3% (290/703) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 29.1% (62/213) en el grupo que recibió fingolimod con una diferencia de riesgos de +11.4% (IC 95%: +1.9 a +22.2). Entre los principales motivos de discontinuación fueron los eventos adversos (20.8%), seguidos por avance de la enfermedad (11.5%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta debido a que la población tuvo como fracaso previo a tratamiento con interferón y acetato de glatiramero. Por ello, en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre el riesgo de el riesgo de discontinuación por eventos adversos a 32.3 meses de seguimiento al brindar dimetilfumarato en comparación con fingolimod, es muy incierto.

Eventos adversos de grado 3 y 4 (desenlace importante)

No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace.

Recomendaciones en GPC:

Las tres GPC identificadas, desarrolladas por el Ministerio de Salud de Chile en 2014, *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis and the European* en 2018 y la *American Academy of Neurology* en 2018, no emiten una recomendación sobre el uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod en pacientes con EMRR que hayan fracasado a interferón beta.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Las tres ETS identificadas, desarrolladas por *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2018, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* del 2017 y la desarrollada por el Ministerio de Salud de Chile en el 2017, no evalúan el uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod en pacientes con EMRR que hayan fracasado a interferón beta.

Evaluación de la calidad metodológica:

De los tres estudios observacionales incluidos, el estudio desarrollado por Granqvist 2019 resultó con un alto riesgo de sesgo global y los estudios realizados por Prosperini 2018 y Braune 2018 resultaron con un bajo riesgo de sesgo global. Se incluyeron tres GPC, de las cuales, la GPC del Ministerio de Salud de Chile obtuvo las mayores puntuaciones de calidad: 85% de puntaje en el dominio tres (rigor de elaboración) del instrumento AGREE-II y 80% valoración global.

CONCLUSIONES

- La pregunta PICO formulada fue, P: Adultos con EMRR con fracaso al tratamiento con interferón beta; I: Dimetilfumarato; C: Fingolimod; O: Desenlaces críticos para la decisión (calidad de vida, progresión de la discapacidad, eventos adversos serios), y desenlaces importantes para la decisión (recaídas, discontinuación por eventos adversos, y eventos adversos grado 3 y 4).
- La evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de dimetilfumarato en comparación con el uso de fingolimod procede de estudios observacionales comparativos. No se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que evaluaran directamente estos tratamientos.
- Se establecieron tres desenlaces críticos para la toma de decisiones: calidad de vida, progresión de la discapacidad, y eventos adversos serios. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para el desenlace de progresión de la discapacidad. En adición, se establecieron tres desenlaces importantes para la toma de decisiones: recaídas, discontinuación por eventos adversos, y eventos adversos de grado 3 y 4. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para el desenlace de recaídas y discontinuación por eventos adversos.
- La certeza de evidencia de los resultados en los desenlaces de progresión de la discapacidad, recaídas, y discontinuación por eventos adversos fue “muy baja” debido a riesgo de sesgo, imprecisión por la escasa cantidad de muestra o eventos, y evidencia indirecta debido a que algunos participantes no fracasaron al uso de interferón beta sino al uso de acetato de glatiramer como tratamiento de primera línea.

- Por lo descrito, la evidencia disponible al momento no muestra un balance riesgo-beneficio a favor del uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod para adultos con EMRR que han fracasado al uso de interferón beta debido a la incertidumbre y limitaciones de los resultados.

PALABRAS CLAVES: Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, dimetilfumarato, evaluación de tecnología sanitaria.

I. INTRODUCCIÓN

Este informe de ETS se realiza a solicitud del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) del Ministerio de Salud.

a. Cuadro clínico

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC), la cual puede clasificarse en cuatro subtipos: EM recurrente remitente (EMRR), EM primaria progresiva, EM secundaria progresiva y EM progresiva recurrente. (1). Se estima que más de 1.8 millones de personas padecen EM en todo el mundo. En 2013, en países de Latinoamérica y el Caribe, se reportó una prevalencia promedio de 0.83 y 21.5 casos por cada 100 000 habitantes, siendo el subtipo remitente recurrente el más frecuente con una prevalencia que oscila entre 48 a 91% (2). En Perú, un estudio reportó que para el 2016 la prevalencia de EM fue de 9.12 casos por cada 100 000 habitantes (IC 95%: 5.6 a 12.6), la edad promedio en las personas con esta condición fue de 35 a 45 años, de los cuales el 51.9% fueron mujeres y el subtipo más frecuente fue la remitente recurrente (79.3%) (3). En adición, en 2020 se reportaron 27 muertes por EM en Perú (4).

La presentación clínica de la EM es heterogénea y depende de la localización de las lesiones desmielinizantes en el SNC. El inicio de la EM suele presentarse como un episodio de disfunción neurológica debido a las lesiones desmielinizantes (5). La neuritis óptica se presenta en el 70% de los pacientes durante el curso de la enfermedad (6) y se caracteriza por la pérdida visual parcial o total en un ojo, con un escotoma central, discromatopsia, y dolor dentro de la órbita que empeora con el movimiento ocular. Los síntomas sensoriales incluyen parestesia, deterioro de la sensibilidad a la vibración y a la posición de las articulaciones, así como reducción de la percepción del dolor y del tacto ligero. Entre otros síntomas, destacan las manifestaciones motoras, síntomas cerebelosos o cognitivos, y disfunción esfinteriana o sexual (7,8).

Para el diagnóstico de EM se utilizan los criterios de McDonalds que combinan criterios clínicos e imagenológicos (9). Existen otros exámenes auxiliares como la resonancia magnética nuclear (RMN), evaluación del líquido cefalorraquídeo, tomografía de coherencia óptica y potenciales evocados que ayudan a respaldar el diagnóstico (8).

El tratamiento se puede dividir en tres categorías: manejo de la recaída, tratamiento sintomático y las terapias modificadoras de la enfermedad (TME). Estas TME son la base del

tratamiento en pacientes con EMRR y tienen como objetivo mejorar parámetros clínicos (reducir la tasa anual de recaída retardar la progresión de la enfermedad) y parámetros imagenológicos (evitar la aparición de nuevas lesiones en la RMN). (10). Se han propuesto diferentes grupos de fármacos que modifican la enfermedad (11) como los moduladores de los receptores de esfingosina 1-fosfato, entre ellos fingolimod; inmunomoduladores como el interferón beta, entre otros. Si bien existen diferentes alternativas, se ha descrito que fingolimod, presenta un mejor perfil de eficacia respecto a la tasa de recaída y los resultados de la resonancia magnética en comparación con interferón beta (12), por lo que podría ser una de las opciones preferentes de manejo en personas que no responden al tratamiento con interferón beta.

Otra terapia propuesta para el manejo de pacientes con EMRR es el uso de dimetilfumarato, el cual presenta un mejor perfil de eficacia en la tasa de recaída, progresión de la discapacidad y cantidad de lesiones en la RMN en comparación con placebo (13,14). En este sentido, el uso de dimetilfumarato podría ser una opción de manejo para pacientes con EMRR que hayan fracasado al tratamiento con interferón beta. Por ello, se requiere conocer la eficacia y seguridad comparativa de dimetilfumarato en comparación a fingolimod para estos pacientes.

b. Tecnología sanitaria

El dimetilfumarato es un inmunomodulador y antiinflamatorio del SNC, desarrollado para el tratamiento de la EM. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA) en marzo de 2013 (15) y por la *European Medicines Agency* (EMA) en enero del 2014 (16) para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. En Perú, dimetilfumarato cuenta con registro sanitario vigente en proceso de reinscripción (N° EE07308- EE07309) bajo el nombre comercial de DIMEFUL® y la titularidad de GADORPHARMA SAC, para el tratamiento pacientes adultos con esclerosis múltiple con recaídas y remisiones.

La dosis recomendada según la ficha técnica es una dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de siete días, se incrementa la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día. El dimetilfumarato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al dimetilfumarato o a alguno de los excipientes del producto. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con dimetilfumarato son rubefacción y síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los síntomas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con dimetilfumarato. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del

tratamiento en los pacientes tratados con dimetilfumarato fueron rubefacción (3%) y síntomas gastrointestinales (4%) (17).

Sobre el costo del medicamento, según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (18), el costo mensual del medicamento en un paciente adulto con EMRR, sin incluir gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes, ascendería a S/. 7864.70 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costo del medicamento por año de tratamiento

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	N° de registro sanitario	Dosis*	N° capsulas por dosis	N° capsulas por año	Costo unitario por vial**	Costo total (S/)
Dimetilfumarato (DIMEFUL®) Capsula gastroresistente 240 mg	EE07309	240 mg	2	730	S/. 126.85	S/. 92,600.50

*Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la etiqueta del producto aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**El costo corresponde al más bajo en el sector privado. No se encontraron precios del medicamento en el sector público. Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID): <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>. Fecha de consulta: 18/08/2024.

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de dimetilfumarato para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR.

III. MÉTODO

a. Formulación de la pregunta PICO

Se recibió la propuesta de la PICO por parte de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT). Se precisó de una reunión virtual a través de la plataforma Zoom para realizar el ajuste de la misma. Producto de ello, la pregunta fue la siguiente: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de dimetilfumarato para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR? (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pregunta PICO validada.

P	Adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con fracaso a interferón beta
I	Dimetilfumarato*
C	Fingolimod‡

O	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida • Progresión de la discapacidad (EDSS)† • Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recaídas** • Discontinuación por eventos adversos • Eventos adversos grado 3 y 4
---	---

* Dosis inicial es de 120 mg dos veces al día por vía oral. Después de 7 días, la dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento de 240 mg dos veces al día por vía oral. Se discontinuará en pacientes que no pueden tolerar el regreso a la dosis de mantenimiento luego de experimentar efectos adversos.

‡ Dosis una capsula de 0.5 mg una vez al día por vía oral.

† The Expanded Disability Status Scale – EDSS (Escala ampliada del estado de discapacidad)

** Definición según los criterios de McDonalds 2010: Síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados con fiebre o infección que duraron al menos 24 horas y estuvieron separados por al menos 30 días desde el inicio de una recaída anterior.

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre eficacia y seguridad del uso dimetilfumarato en comparación a fingolimod para el tratamiento de adultos con EMRR, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library, y EMBASE. La fecha de búsqueda fue hasta el 7 de agosto de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

El proceso de selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa.

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO de la presente evaluación. Al no identificar este tipo de estudios, se optó por incluir ECA de fase II, estudios observacionales comparativos, o estudios de comparación indirecta (RS con metaanálisis en red [MAR]) que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron las publicaciones en inglés y

español. Se excluyeron las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

En cuanto a las GPC, se incluyeron aquellas que brinden recomendaciones específicas para la población objetivo (adultos con EMRR), utilicen sistemas de graduación para el nivel o certeza de la evidencia y el grado o fuerza de las recomendaciones brindadas. Asimismo, se incluyeron ETS que evaluaron la población e intervención de interés. La lista de artículos excluidos y los motivos de exclusión pueden ser consultadas en el **Anexo 04**.

d. Evaluación de calidad y/o riesgo de sesgos

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente informe de ETS fue realizada por un revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas según el tipo de estudio:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR 2)* (19). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta *Risk of Bias 1.0 Tool (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (20), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Estudios observacionales: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados, incluyendo cohortes y estudios de casos y controles (NOS) (21). Esta herramienta evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición/desenlace.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (22), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo;

participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

e. Síntesis de evidencia

No fue posible elaborar metaanálisis (MA) para realizar la síntesis estadística de los resultados debido a que los resultados no fueron comparables entre los estudios. En lugar de ello, se realizaron síntesis narrativas de evidencia.

Cuando los datos reportados por los estudios lo permitieron, se realizaron cálculos de las medidas de asociación e intervalos de confianza según corresponda para el desenlace y diseño de estudio. Para ello, se utilizó el programa STATA v18 (College Station, TX: StataCorp LLC).

f. Certeza de la evidencia

La determinación de la certeza de la evidencia para cada desenlace de la PICO fue desarrollada por un revisor y verificada por un segundo revisor. Para ello, se utilizó la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (23).

La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en la evaluación de 9 dominios: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECAs, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en estos cinco dominios: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los siguientes dominios: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

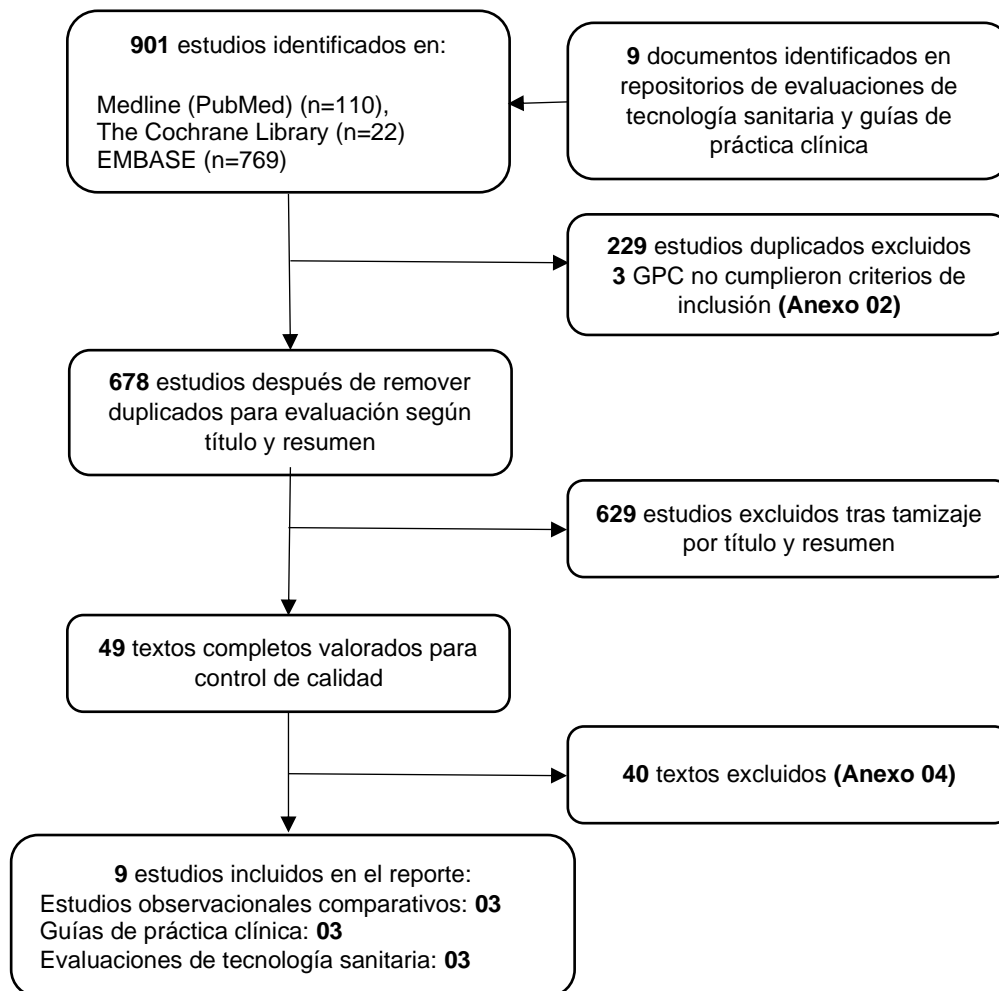
Para la presentación de los resultados, se elaboraron tablas de resumen de evidencia (Tablas Summarizing of Findings [SoF]) y los hallazgos se comunicaron utilizando los enunciados estandarizados por la metodología GRADE (24).

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios:

Se identificaron tres estudios observacionales comparativos (EO), tres GPC y tres ETS (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de selección de estudios.



Se identificaron 3 EO comparativos (21,22,23), publicados entre el año 2018 y 2019, que evaluaron el uso de dimetilfumarrato en comparación a fingolimod en adultos con EMRR. Los desenlaces evaluados de interés para la presente ETS fueron: Calidad de vida, progresión de la discapacidad, eventos adversos serios, recaídas, discontinuación por eventos adversos, y

eventos adversos grado 3 y 4. Los estudios incluidos, participantes, diseño de estudio, financiamiento y resultados obtenidos por cada EO comparativo son presentados a detalle en el **Anexo 5**.

Las tres GPC incluidas fueron desarrolladas por el Ministerio de Salud de Chile en el año 2014 (28), *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis and the European Academy of Neurology* (ECTRIMS/EAN) en el año 2018 (29), y *American Academy of Neurology* en el año 2018 (30).

Finalmente, las tres ETS fueron desarrolladas por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en el año 2014 (31), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) en el año 2017 (32), y el informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible desarrollada por el Ministerio de Salud de Chile en el año 2017 (33).

b. Principales resultados

Resultados de los estudios observacionales comparativos

Características de los estudios incluidos

Los tres EO incluyeron adultos con EMRR que recibieron dimetilfumarato o fingolimod como tratamiento de segunda línea y que tuvieron al menos una recaída en el año antes de comenzar el tratamiento.

El estudio de Prosperini y colaboradores (25) fue un estudio multicéntrico llevado a cabo en siete clínicas especializadas para el manejo de EM en Italia. El diseño del estudio fue una cohorte retrospectiva de 380 pacientes con EMRR que tuvieron falla al tratamiento de primera línea con interferón beta o acetato de glatiramero. Respecto a dimetilfumarato y fingolimod, los autores no reportan información sobre la posología, dosis del tratamiento, ni duración del tratamiento. El estudio reporta resultados para los siguientes desenlaces de interés para la presente ETS: progresión de la discapacidad y riesgo de recaída a 18 meses de seguimiento.

El estudio de Granqvist y colaboradores (27) incluyó a pacientes con EM registrados en la base nacional SMSreg en Suecia. El diseño de estudio fue una cohorte retrospectiva de 897 pacientes con EMRR que tuvieron falla al tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramero. Los pacientes incluidos recibieron dimetilfumarato o fingolimod y tuvieron una mediana de edad de 42 y 41 años, respectivamente. Respecto al esquema de uso de dimetilfumarato y fingolimod, los autores no reportan información sobre la posología, dosis del

tratamiento, ni duración del tratamiento. El estudio reporta resultados para el desenlace de interés de la presente ETS: discontinuación por efectos adversos a 12 meses de seguimiento.

El estudio de Braun y colaboradores (26) utilizó el registro de la base de datos NeurotransData de pacientes con EM en Alemania. El estudio tuvo como objetivo principal hacer tres comparaciones evaluando: 1) dimetilfumarato vs interferón beta, 2) dimetilfumarato vs acetato de glatiramerio y 3) dimetilfumarato vs terflunomida como tratamiento de primera línea en pacientes con EMRR.

En adición los autores realizaron una cuarta comparación: 4) dimetilfumarato vs fingolimod. Para ello, utilizaron otra cohorte proveniente de la base de datos NeurotransData denominada por los autores como “cohorte de etiqueta”, la cual incluyó a 99 pacientes con EMRR que tuvieron fracaso al tratamiento en primera línea con interferón beta o acetato de glatiramerio o teriflunomida, y que recibieron fingolimod como tratamiento de segunda línea. Dichos pacientes tuvieron enfermedad altamente activa, cuya definición no se especifica en el estudio. Para esta comparación, los autores no especifican si los pacientes que recibieron dimetilfumarato fracasaron a un tratamiento de primera línea.

Respecto a la comparación de dimetilfumarato y fingolimod, el diseño de estudio fue una cohorte retrospectiva de 98 pacientes en cada grupo. Los pacientes que recibieron dimetilfumarato y fingolimod y tuvieron una mediana de edad 38 y 47 años, respectivamente. Respecto al esquema de uso de dimetilfumarato y fingolimod, los autores no reportan información sobre la posología, dosis del tratamiento, ni duración del tratamiento. El estudio reporta resultados para el desenlace de interés de la presente ETS: primera recaída, cuyo tiempo de seguimiento no fue especificado.

Las características detalladas de los tres EO se encuentran en el **Anexo 5**. A continuación se reporta un resumen de los resultados para los desenlaces de interés.

Calidad de vida (desenlace crítico)

No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace.

Progresión de discapacidad (desenlace crítico)

Prosperini et al. 2018 (25), reportó como desenlace la progresión de la discapacidad utilizando la escala EDSS. La progresión de la discapacidad fue definida como un aumento de 1.5 puntos (si la puntuación inicial de la EDSS fue 0 puntos), un aumento de 1.0 puntos (si la puntuación inicial de la EDSS fue ≥ 5.5 puntos) confirmado con 6 meses de diferencia. Este estudio, reportó la no progresión de la discapacidad, sin embargo, se estandarizó el reporte para

presentar la frecuencia de progresión de la discapacidad. A los 18 meses, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad fue de 10% (19/190) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 4% (8/190) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de +5.8% (IC 95%: +0.3% a +18.1%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 2 niveles por imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta, debido a que algunos participantes fracasaron al tratamiento inicial con acetato de glatiramero en lugar de haber fracasado al uso de interferón (**Anexo 6**).

Eventos adversos serios (desenlace crítico)

No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace.

Recaídas (desenlace importante)

La definición del desenlace de recaídas fue heterogénea entre los estudios. Por ello, se consideró reportar el desenlace tal cómo fue evaluado por los estudios: Riesgo de recaída y primera recaída.

- **Riesgo de recaída**

Prosperini et al. 2018 (25) reportó como desenlace el riesgo de recaída. La recaída fue definida como cualquier síntoma neurológico nuevo no asociado con fiebre o infección que dure al menos 24 horas y que esté acompañado de nuevos signos neurológicos. A los 18 meses, el porcentaje de pacientes con riesgo de caída fue de 16% (30/190) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 13% (25/190) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de +5.9% (IC 95%: -6.6 a +41.7%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel por imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta debido a que algunos participantes fracasaron al tratamiento inicial con acetato de glatiramero en lugar de haber fracasado al uso de interferón (**Anexo 6**).

- **Primera de recaída**

Braun et al. 2018 (26) reportó como desenlace primera recaída. No se detalla una definición de recaída, ni se especificó el tiempo de seguimiento. El porcentaje de pacientes que tuvieron una primera recaída fue de 17% (17/99) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 18% (18/99) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de -1.1% (IC 95%: -8.7 a +12.9%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel por imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta debido a que algunos participantes fracasaron al tratamiento inicial con acetato de glatiramero o teriflunomida en lugar de haber fracasado al uso de interferón (**Anexo 6**).

Discontinuación por eventos adversos (desenlace importante)

Granqvist et al. 2019 (27), reporto como desenlace discontinuación por eventos adversos. La media del tiempo de seguimiento fue de 27.3 meses y 32.2 meses para el grupo de dimetilfumarato y fingolimod, respectivamente. El porcentaje de paciente que tuvieron discontinuación por efectos adversos fue de 41.3% (290/703) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 29.1% (62/213) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de +11.4% (IC 95%: +1.9 a +22.2). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel por imprecisión y 1 nivel por evidencia indirecta debido a que algunos participantes fracasaron al tratamiento inicial con acetato de glatiramero en lugar de haber fracasado al uso de interferón. Los principales motivos de discontinuación fueron los eventos adversos (20.8%), seguido de progresión de la enfermedad (11.5%) **(Anexo 6)**.

Eventos adversos de grado 3 y 4 (desenlace importante)

No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace.

Recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC)

La guía elaborada por el Ministerio de Salud de Chile, publicada en 2014 (25), emite una recomendación débil a favor, con certeza de la evidencia moderada, respecto al uso de dimetilfumarato en pacientes con EMRR. Utiliza como cuerpo de evidencia la RS de Kawalec et al 2014 (34) que incluye dos ensayos clínicos de fase III [DEFINE (14) y CONFIRM (13)]. El estudio DEFINE incluyó un total de 1234 pacientes y el CONFIRM incluyó un total de 1417 pacientes. Ambos ensayos comparan la eficacia de dimetilfumarato en dosis de 240 mg VO comparado con placebo y acetato de glatiramero. El desenlace primario medido en ambos estudios fue el número de pacientes que presentaron una recaída luego de 24 meses de tratamiento. Los dos ensayos excluyeron a pacientes con tratamiento previo con interferón alfa o interferón beta dentro de los 3 meses previos a la aleatorización.

Si bien esta recomendación aborda el uso de dimetilfumarato para pacientes con EMRR, el cuerpo de evidencia no incluye a la población de la PICO validada para la presente ETS, por lo que la recomendación no sería extrapolable a la PICO de interés. En adición, la GPC menciona que en pacientes con EMRR con falla previa a interferón o acetato de glatiramero, se puede brindar fingolimod, alentuzumab, o natalizumab como opciones de tratamiento, sin un orden de uso en particular.

La guía elaborada por la *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis and the European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)* publicada en 2018 (29), recomienda que en el caso de los pacientes que hayan recibido interferón o acetato de glatiramer y muestren enfermedad activa; se debe ofrecer un tratamiento más eficaz que las terapias previamente mencionadas, de acuerdo a las características del paciente como gravedad, actividad de la enfermedad, perfil de seguridad y accesibilidad del fármaco. Esta GPC no realiza una recomendación específica sobre el uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod para la población de interés para la presente ETS.

La guía elaborada por *la American Academy of Neurology* (30) publicada en 2018, no emite una recomendación sobre el uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod en pacientes con EMRR que hayan fracasado a interferón beta. Por otro lado, esta GPC emite una recomendación bajo declaración de consenso en la que menciona que alemtuzumab, natalizumab, fingolimod y ocrelizumab podrían ser alternativas para tratamiento en segunda línea luego de fracasar a interferón beta o acetato de glatiramer.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS desarrollada por el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* en el año 2014 (31), no evaluó el uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod en pacientes con EMRR que hayan fracasado a interferón beta. Esta ETS recomienda el uso de dimetilfumarato como una opción para el tratamiento en primera línea de adultos con EMRR activa, definida como dos recaídas clínicamente significativas en los dos años anteriores. Esta recomendación no incluye a los pacientes que presentan una enfermedad grave de rápida evolución.

La ETS desarrollada por *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* en el 2013 (32), evaluó el uso de dimetilfumarato en adultos con EMRR que tienen una contraindicación o que no respondieron a ciclos de al menos una formulación de interferón beta-1b y acetato de glatiramer. Sin embargo, esta recomendación utiliza como cuerpo de evidencia los estudios DEFINE y CONFIRM que no incluyeron a la población de interés en la presente ETS-EMC. Por otro lado, el comité evaluador considero que existen limitaciones en el modelo económico, por lo tanto, no considera al dimetilfumarato como una opción costo-efectiva para el tratamiento de adultos EMRR.

El informe de evaluación científica basada en evidencia desarrollada por el Ministerio de Salud de Chile en el año 2017 (33) evaluó el uso de dimetilfumarato como una alternativa de tratamiento de primera línea. Para ello utilizaron a los estudios DEFINE y CONFIRM como cuerpo de evidencia. Sin embargo, acorde a lo mencionado previamente, los dos estudios

utilizados como cuerpo de evidencia no incluyeron a la población de interés de la presente ETS-EMC.

c. Evaluación de calidad y certeza de la evidencia

De los tres estudios observacionales comparativos incluidos, el estudio desarrollado por Granqvist 2019 (27) resultó con un alto riesgo de sesgo global debido a deficiencias en la comparabilidad y reporte de resultados. Los estudios realizados por Prosperini 2018 (25) y Braune 2018 (26) resultaron con un bajo riesgo de sesgo global. Los detalles de la evaluación de sesgos se reportan en el **Anexo 7a**.

Para todos los desenlaces incluidos la evaluación de la certeza de la evidencia resultó ser “muy baja”. Para los desenlaces de progresión de la discapacidad, riesgo de recaída y primera recaída, se disminuyeron dos niveles por imprecisión y un nivel por evidencia indirecta. Para el desenlace de discontinuación por eventos adversos se disminuyó un nivel por sesgo de publicación, un nivel por imprecisión, y un nivel por evidencia indirecta.

Entre las tres GPC incluidas, la guía del Ministerio de Salud de Chile (28) obtuvo 85% en el dominio tres del instrumento AGREE-II (rigor en la elaboración) y 80% en la valoración global. La guía elaborada por *ECTRIMS/EAN* (29) obtuvo 81% en el dominio tres del instrumento AGREE-II (rigor en la elaboración) y 56% en la valoración global. La tercera guía elaborada por la *ANN* (30), obtuvo 48% en el dominio tres del instrumento AGREE-II (rigor en la elaboración) y 43% en la valoración global. La valoración detallada de las guías según el instrumento AGREE-II se reporta en el **Anexo 7b**.

V. DISCUSIÓN

Se sintetizó la evidencia que evalúa la eficacia y seguridad de dimetilfumarato en comparación a fingolimod en adultos con EMRR que fracasaron al tratamiento con interferón.

La evidencia proviene de tres EO, los cuales no reportaron información para todos los desenlaces de interés de la PICO para la presente ETS. Por ello, los efectos de dimetilfumarato en la calidad de vida, los eventos adversos serios, y los eventos adversos de grado 3 y 4, son desconocidos.

Respecto a la eficacia, se reportaron datos para el desenlace crítico de progresión de la discapacidad y para el desenlace importante de recaídas. La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de 1.5 puntos si la puntuación inicial de la EDSS fue 0 puntos, ó

un aumento de 1.0 puntos si la puntuación inicial de la EDSS era ≥ 5.5 puntos confirmado con 6 meses de diferencia. A los 18 meses, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad fue de 10% (19/190) en el grupo que recibió dimetilfumarato y 4% (8/190) en el grupo que recibió fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgos de +5.8% (IC 95%: +0.3% a +18.1%). En adición, a los 18 meses de seguimiento, el uso de dimetilfumarato posiblemente no modifique el riesgo de sufrir recaídas en comparación al uso de fingolimod. Sin embargo, la confianza en los resultados de la eficacia de dimetilfumarato es muy baja.

Respecto al perfil de seguridad, se reportaron datos para el desenlace importante de discontinuación debido a eventos adversos. Hasta los 2 meses de seguimiento la discontinuación de la terapia por eventos adversos se presentó en el 41.3% de los participantes que recibieron dimetilfumarato y 29.1% de los pacientes que recibieron fingolimod, con una diferencia absoluta de riesgo de + 11.4% (de +1.9% a +22.2%). Sin embargo, la confianza en los resultados de la seguridad de dimetilfumarato es muy baja.

Si bien los efectos de dimetilfumarato, en comparación con fingolimod, son inciertos en los desenlaces de progresión de la discapacidad, eventos adversos serios, recaídas, y discontinuación por eventos adversos, se observó una tendencia a presentar un mayor riesgo de progresión de la discapacidad a 18 meses de seguimiento y discontinuación por eventos adversos hasta los 32.2 meses de seguimiento con el uso de dimetilfumarato, así como a tener similar efecto que fingolimod en el riesgo de recaídas.

Por consiguiente, tomando en cuenta que el desenlace crítico de progresión de la discapacidad tiende a ser mayor en adultos con EMRR que recibieron dimetilfumarato en comparación a fingolimod y que no se encontraron estudios que reporten datos sobre los eventos adversos serios que puedan ocurrir con la administración de dimetilfumarato, el balance riesgo-beneficio posiblemente no favorezca al uso de dimetilfumarato en adultos con EMRR que fracasaron al uso de interferón beta.

VI. CONCLUSIONES

- La pregunta PICO formulada fue, **P**: Adultos con EMRR con fracaso al tratamiento con interferón beta; **I**: Dimetilfumarato; **C**: Fingolimod; **O**: Desenlaces críticos para la decisión (calidad de vida, progresión de la discapacidad, eventos adversos serios), y desenlaces importantes para la decisión (recaídas, discontinuación por eventos adversos, y eventos adversos grado 3 y 4).

- La evidencia sobre la eficacia y seguridad de dimetilfumarato en comparación con fingolimod procede de estudios observacionales comparativos. No se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que evaluaran directamente estos tratamientos.
- Se establecieron tres desenlaces críticos para la toma de decisiones: calidad de vida, progresión de la discapacidad, y eventos adversos serios. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para el desenlace de progresión de la discapacidad. En adición, se establecieron tres desenlaces importantes para la toma de decisiones: recaídas, discontinuación por eventos adversos, y eventos adversos de grado 3 y 4. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para el desenlace de recaídas y discontinuación por eventos adversos.
- La certeza de evidencia de los resultados en los desenlaces de progresión de la discapacidad, recaídas, y discontinuación por eventos adversos fue “muy baja” debido a riesgo de sesgo, imprecisión por la escasa cantidad de muestra o eventos, y evidencia indirecta debido a que algunos participantes no fracasaron al uso de interferón beta sino al uso de acetato de glatiramero como tratamiento de primera línea.
- Por lo descrito, la evidencia disponible al momento no muestra un balance riesgo-beneficio a favor del uso de dimetilfumarato en comparación a fingolimod para adultos con EMRR que han fracasado al uso de interferón beta debido a la incertidumbre y limitaciones de los resultados.

VII. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

KFL formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. SGL supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. El autor y el revisor aprobaron la versión final del documento.

VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

X. REFERENCIAS

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primer. 2018;4(1):1-27.
2. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2013;19(7):844-54.
3. Gonzales-Gamarra O, Alva-Diaz C, Pacheco-Barrios K, Aguirre Quispe W, Malaga M, Inca J, et al. Multiple sclerosis in Peru: National prevalence study using capture-recapture analysis. Mult Scler Relat Disord. 2021;55.
4. WHO Mortality Database. Multiple sclerosis [Internet]. Disponible en: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/multiple-sclerosis>
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet Lond Engl. 2018;391(10130):1622-36.
6. Olek MJ. Multiple Sclerosis. Ann Intern Med. 2021;174(6):ITC81-96.
7. Rosti-Otajärvi E, Hämäläinen P. Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2013;19(1):31-45.
8. Wang G, Marrie RA, Fox RJ, Tyry T, Cofield SS, Cutter GR, et al. Treatment satisfaction and bothersome bladder, bowel, sexual symptoms in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2018;20:16-21.
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73.
10. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clin Med Lond Engl. 2016;16(Suppl 6):s53-9.
11. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024;1(1):CD011381.
12. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402-15.
13. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97.

14. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
15. Food and Drug Administration. FDA; 2024 [citado 22 de agosto de 2024]. Drug Approvals and Databases. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
16. Tecfidera. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2014 [citado 22 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. DIGEMID [Internet]. [citado 23 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/>
18. Observatorio Peruano de Productos Farmaceutico (OPM) [Internet]. [citado 22 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
20. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2011;343:d5928.
21. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citado 23 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
22. AGREE Next Steps Consortium. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. [Internet]. 2009. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/spanish-agree-ii.pdf>
23. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
24. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 2020;119:126-35.
25. Prosperini L, Lucchini M, Haggiag S, Bellantonio P, Bianco A, Buscarinu MC, et al. Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis: A real-world propensity score-matched study. *Neurology*. 2018;91(2):e153-61.
26. Braune S, Grimm S, van Hövell P, Freudensprung U, Pellegrini F, Hyde R, et al. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *J Neurol*. 2018;265(12):2980-92.
27. Granqvist M, Burman J, Gunnarsson M, Lycke J, Nilsson P, Olsson T, et al. Comparative effectiveness of dimethyl fumarate as the initial and secondary treatment for MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2020;26(12):1532-9.
28. División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE) [Internet]. [citado 23 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/>

29. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2018;24(2):96-120.
30. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis Neurology. 2018. 90(17)
31. Bompreszi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(1):20-30.
32. Canada's Drug Agency Dimethyl fumarate (CADTH)[Internet]. [citado 22 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/dimethyl-fumarate>
33. Ministerio de Salud de Chile. Gobierno de Chile. [citado 22 de agosto de 2024].. Disponible en: <https://www.gob.cl/ministerios/ministerio-de-salud/>
34. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The Effectiveness of Dimethyl Fumarate Monotherapy in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Neuropharmacol. 2014;12(3):256-68.

XI. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en PubMed

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		07/08/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 07/08/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[Mesh] OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "RR-multiple sclerosis" OR "RRMS"[TIAB]	12,818
Intervención	2	"Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Dimethylfumarate"[TIAB] OR "Fumaderm"[TIAB] OR "BG 00012" [TIAB] OR "BG-00012"[TIAB] OR "BG00012"[TIAB] OR "BG 12 compound" [TIAB] OR "BG-12 compound"[TIAB] OR "BG12 compound"[TIAB] OR "FAG 201"[TIAB] OR "FAG-201"[TIAB] OR "FAG201"[TIAB] OR "Tecfidera"[TIAB] OR "azl 0211089"[TIAB] OR "azl o 211089"[TIAB] OR "azl0211089"[TIAB] OR "azlo211089"[TIAB] OR "fp 187"[TIAB] OR "fp187"[TIAB] OR "fumaric acid dimethyl ester"[TIAB] OR "las 41008"[TIAB] OR "las41008"[TIAB] OR	1,287

		"panaclar"[TIAB] OR "skilarence"[TIAB] OR "trans butenedioic acid dimethyl ester"[TIAB]	
Comparador	3	"Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride"[TIAB] OR "Fingolimod"[TIAB] OR "FTY-720"[TIAB] OR "FTY720"[TIAB] OR "FTY 720"[TIAB] OR "Gilenya"[TIAB] OR "Gilenia"[TIAB] OR "chantico"[TIAB] OR "efigalo"[TIAB] OR "fenoxa"[TIAB] OR "fimodigo"[TIAB] OR "fingod"[TIAB] OR "fingolimod lauryl sulfate"[TIAB] OR "fty 720"[TIAB] OR "fty720"[TIAB] OR "golpimec"[TIAB] OR "imusera"[TIAB] OR "inzolfi"[TIAB] OR "lognif"[TIAB] OR "tascento odt"[TIAB]	4,555
Tipo de estudio	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))) OR ("Randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "Randomized"[TIAB] OR "placebo"[TIAB] OR "Clinical trials as topic"[MeSH] OR "randomly"[TIAB] OR "trial"[TIAB] OR Random*[TIAB] NOT ("animals"[MeSH] NOT "humans"[MeSH]))	2,520,724
	5	#1 AND #2 AND #3	110
	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4	36

Tabla 2. Estrategias de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)		
Plataforma	The Cochrane Library		
Fecha de búsqueda	07/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta 07/08/2024		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	[mh "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"] OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis":ti,ab OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis":ti,ab OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis":ti,ab OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis":ti,ab OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis":ti,ab OR "RR-multiple sclerosis" OR RRMS:ti,ab	3,297
Intervención	2	[mh "Dimethyl Fumarate"] OR Dimethylfumarate:ti,ab OR Fumaderm:ti,ab OR "BG 00012":ti,ab OR BG-00012:ti,ab OR BG00012:ti,ab OR "BG 12 compound":ti,ab OR "BG-12 compound":ti,ab OR "BG12 compound":ti,ab OR "FAG 201":ti,ab OR FAG-201:ti,ab OR FAG201:ti,ab OR	220

		Tecfidera:ti,ab OR "azl 0211089":ti,ab OR "azl o 211089":ti,ab OR azl0211089:ti,ab OR azlo211089:ti,ab OR "fp 187":ti,ab OR fp187:ti,ab OR "fumaric acid dimethyl ester":ti,ab OR "las 41008":ti,ab OR las41008:ti,ab OR panaclar:ti,ab OR skilarence:ti,ab OR "trans butenedioic acid dimethyl ester":ti,ab	
Comparador	3	[mh "Fingolimod Hydrochloride"] OR "2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride":ti,ab OR Fingolimod:ti,ab OR FTY-720:ti,ab OR FTY720:ti,ab OR "FTY 720":ti,ab OR Gilenya:ti,ab OR Gilenia:ti,ab OR chantico:ti,ab OR efigalo:ti,ab OR fenoxa:ti,ab OR fimodigo:ti,ab OR fingod:ti,ab OR "fingolimod lauryl sulfate":ti,ab OR "fty 720":ti,ab OR fty720:ti,ab OR golpimec:ti,ab OR imusera:ti,ab OR inzolfi:ti,ab OR lognif:ti,ab OR "tascenso odt":ti,ab	652
	4	#2 AND #3	109
	5	#1 AND #2 AND #3	22

Tabla 3. Estrategias de búsqueda en EMBASE

Base de datos	EMBASE		
Plataforma	-		
Fecha de búsqueda	07/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta 07/08/2024		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting'/exp OR 'Relapsing Remitting Multiple Sclerosis':ti,ab OR 'Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis':ti,ab OR 'Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis':ti,ab OR 'Remitting Relapsing Multiple Sclerosis':ti,ab OR 'Acute Relapsing Multiple Sclerosis':ti,ab OR 'RR-multiple sclerosis' OR RRMS:ti,ab	19,124
Intervención	2	'Dimethyl Fumarate'/exp OR Dimethylfumarate:ti,ab OR Fumaderm:ti,ab OR 'BG 00012':ti,ab OR BG-00012:ti,ab OR BG00012:ti,ab OR 'BG 12 compound':ti,ab OR 'BG-12 compound':ti,ab OR 'BG12 compound':ti,ab OR 'FAG 201':ti,ab OR FAG-201:ti,ab OR FAG201:ti,ab OR Tecfidera:ti,ab OR 'azl 0211089':ti,ab OR 'azl o 211089':ti,ab OR azl0211089:ti,ab OR azlo211089:ti,ab OR 'fp 187':ti,ab OR fp187:ti,ab OR 'fumaric acid dimethyl ester':ti,ab OR 'las 41008':ti,ab OR las41008:ti,ab OR panaclar:ti,ab OR skilarence:ti,ab OR 'trans butenedioic acid dimethyl ester':ti,ab	7,623
Comparación	3	'Fingolimod Hydrochloride'/exp OR '2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride':ti,ab OR Fingolimod:ti,ab OR FTY-720:ti,ab OR FTY720:ti,ab OR 'FTY 720':ti,ab OR Gilenya:ti,ab OR Gilenia:ti,ab OR chantico:ti,ab OR efigalo:ti,ab OR fenoxa:ti,ab OR fimodigo:ti,ab OR fingod:ti,ab OR 'fingolimod lauryl sulfate':ti,ab OR 'fty 720':ti,ab OR fty720:ti,ab OR golpimec:ti,ab OR imusera:ti,ab OR inzolfi:ti,ab OR lognif:ti,ab OR 'tascenso odt':ti,ab	14,599
Tipo de estudio	4	('Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*:ti,ab OR term:it OR term:it OR 'Systematic	3,428,092

		Reviews as Topic'/exp OR 'systematic review*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab OR 'Review Literature as Topic'/exp) OR (cochrane:ti,ab OR embase:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR cinhal:ti,ab OR 'science citation index':ti,ab OR bids:ti,ab OR cancerlit:ti,ab) OR ('reference list*':ti,ab OR bibliograph*':ti,ab OR hand-search*':ti,ab OR 'relevant journals':ti,ab OR 'manual search*':ti,ab) OR (('selection criteria':ti,ab OR 'data extraction':ti,ab) AND term:it)) NOT (term:it OR term:it OR term:it OR (Animals/exp NOT (Animals/exp AND Humans/exp))) OR (term:it OR term:it OR Randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR 'Clinical trials as topic'/exp OR randomly:ti,ab OR trial:ti,ab OR Random*':ti,ab NOT (animals/exp NOT humans/exp))	
	5	#1 AND #2 AND #3	769
	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4	251

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Termino de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Multiple sclerosis	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Multiple sclerosis	1	0	Diagnóstico y el manejo sintomático de EM. No incluye tratamientos modificadores de la enfermedad
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Multiple sclerosis	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Esclerosis múltiple	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Esclerosis múltiple	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Esclerosis múltiple	1	1	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Esclerosis múltiple	0	0	
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías	Esclerosis múltiple	0	0	

Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España (sección Guías de Práctica Clínica)				
Europea Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN)	Multiple Sclerosis	1	1	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Multiple Sclerosis	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Esclerosis múltiple	0	0	
American Academy of Neurology	Multiple Sclerosis	1	1	
Sociedad Peruana de Neurología	Esclerosis Múltiple	1	0	No recomendación emite sobre dimetilfumarato.
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.	Esclerosis múltiple	1	0	No emite recomendaciones.

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
International HTA database	Dimethyl Fumarate	0	0	
BRISA (Base Regional de Informes de evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	Dimetilfumarato	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Dimethyl Fumarate	1	1	
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Dimetilfumarato	0	0	

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Dimetilfumarato	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	Dimethyl Fumarate	0	0	
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Dimetil fumarato	0	0	
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	Dimetilfumarato	0	0	
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud-CONITEC	Dimetilfumarato	1	1	
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	Dimetilfumarato	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud de Investigación (IETSI), Perú	Dimetilfumarato	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Dimetilfumarato	0	0	

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Título del artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Effectiveness of multiple disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: causal inference to emulate a multiarm randomised trial.	No compara dimetilfumarato y fingolimod. La población son EMRR y SCA
2	Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis.	Dos subtipos de EMRR altamente activa y la EMRR de evolución rápida y grave El estudio para DMF no está disponible
3	Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison.	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
4	Exploiting relationships between outcomes in Bayesian multivariate network meta-analysis with an application to relapsing-remitting multiple sclerosis.	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod
5	Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of multiple sclerosis.	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
6	An overview of reviews with network meta-analyses comparing disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
7	Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
8	Impact of disease-modifying therapies on MRI outcomes in patients with relapsing -remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis	Estudio de predicción
9	Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
10	Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod
11	Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis	No comparan indirectamente dimetilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
12	Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate vs. other disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: A network meta-analysis of real-world evidence	Estudio observacional

13	Immunomodulators and immunosuppressants for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis (Cochrane 2024)	No comparan indirectamente diemtilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
14	Benefit–Risk of Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis	No comparan indirectamente diemtilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
15	The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis	No comparan indirectamente diemtilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
16	Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	No comparan indirectamente diemtilfumarato y fingolimod. Los estudios primarios incluyen tratamiento en primera y segunda línea.
17	Re: Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and mixed treatment comparison. <i>Curr Med Res Opin</i> 2014;30:613-27	Es una carta al editor
18	Comparing the efficacy of first and second generation disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis	Es un poster
19	Systematic literature review and mixed treatments comparison of BG-12 (dimethyl fumarate) and disease modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis	Es un poster
20	Comparative effectiveness of dimethyl fumarate in multiple sclerosis.	No realiza análisis de subgrupo para fracaso al tratamiento previo
21	Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis.	No realiza análisis de subgrupo para fracaso al tratamiento previo
22	Dimethyl fumarate vs fingolimod following different pretreatments: A retrospective study.	No realiza análisis de subgrupo para fracaso al tratamiento previo
23	Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis.	No realiza análisis de subgrupo para fracaso al tratamiento previo
24	Propensity Score Matched Comparative Effectiveness Analysis of Dimethyl Fumarate Relative to Fingolimod-Treated RRMS Outpatients in the German NeuroTransData Registr	Es un resumen de congreso
25	Dimethyl fumarate vs. fingolimod in multiple sclerosis: An independent, multi-centre, real world, quasi-randomized study	Es un resumen de congreso
26	Delayed-release dimethyl fumarate demonstrated no evidence of difference in clinical outcomes vs fingolimod in patients with RRMS: A propensity-matched comparative effectiveness analysis of the German NeuroTransData registry	Es un poster de presentación
27	Fingolimod vs. dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Propensity score matched comparison in a large observational data set	Es un poster de presentación
28	Efficacy and tolerability of fingolimod, dimethylfumarate, and teriflunomide in patients with multiple sclerosis: Real world experience from a single center	Es un resumen de congreso

29	A multicentric, international study in order to compare the effectiveness of fingolimod versus dimethyl-fumarate on patients with Multiple Sclerosis	No recuperable
30	Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 12-month follow-up	No realiza análisis de subgrupo en pacientes en primera y segunda línea.
31	Effects of real life use of oral disease modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria over one year	No realiza análisis de subgrupo para fracaso al tratamiento previo
32	Overall and patient-level comparative effectiveness of dimethyl fumarate and fingolimod: A precision medicine application to the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques registry	No realiza análisis de subgrupo en pacientes en primera y segunda línea.
33	A propensity-matched comparison of long-term disability worsening in patients with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate or fingolimod	Se excluyeron pacientes que recibieron otro DMT
34	Oral therapies for treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis in Austria: a 2-year comparison using an inverse probability weighting method	No realiza análisis de subgrupo en pacientes en primera y segunda línea.
35	Comparative effectiveness of dimethyl fumarate versus other disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A large population-based cohort study	No recuperable
36	Comparative effectiveness of dimethylfumarate and fingolimod in an Italian monocentric cohort of relapsing remitting multiple sclerosis patients	No recuperable
37	Early versus delayed initiation of fingolimod or dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis	Es un resumen de congreso
38	Delayed-release dimethyl fumarate demonstrated no difference in clinical outcomes versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the real-world effect study	Es un resumen de congreso
39	Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical practice at 24-month follow-up	No realiza análisis de subgrupo en pacientes en primera y segunda línea.
40	Real life use of natalizumab, fingolimod, dimethylfumarate, teriflunomide and alemtuzumab in Austria: Benefit-risk data from the Austrian multiple sclerosis treatment registry	No recuperable

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**Anexo 5. Características de los estudios observacionales comparativos**

Autor/Año	Diseño	Lugar	Participantes	Desenlaces (seguimiento)	Financiamiento
Prosperini/ 2018	Cohorte retrospectiva	Italia (Multicéntrico, 7 clínicas ambulatorias terciarias de EM)	Total de pacientes incluidos n=380 Características basales: (Intervención, n=190 / Control, n=190) Terapia previa: IFN y AG	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la discapacidad (18 meses) • Riesgo de recaída (18 meses) 	No se ha informado de ninguna financiación específica.
Granqvist/ 2019	Cohorte retrospectiva	Suecia (Registro Nacional SMSreg)	Total de pacientes incluidas n=897 Características basales (Intervención, n=194 / Control, n=703) Mediana de edad (rango): 42 (34-48) / 41 (33-46.8) Sexo masculino, n (%): 205 (29.2) / 71 (36.6) Terapia previa: IFN y AG	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuación por efectos adversos (12 meses) 	Neuroförbundet, Stockholms Läns Landsting and Vetenskapsrådet
Braune/ 2018	Cohorte retrospectiva	Alemania (Registro de base de datos NeuroTransData)	Total de pacientes incluidos: n=198 Características basales: (Intervención, n=99 / Control, n=99) Mediana de edad (DE): 38 (9.6) / 47 (9.6) Sexo masculino, n (%): 24 (24.2) / 19 (18.2) Terapia previa: IFN, AG y TFM	<ul style="list-style-type: none"> • Primera recaída (No se detalla el tiempo de seguimiento) 	Biogen, participó en el diseño del estudio, el análisis de datos y la preparación del manuscrito.

Abreviaturas utilizadas: EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente, IFN: Interferón, AG: Acetato glatiramero, TFM: Teriflunomida

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

<p>Población: Adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta Intervención: Dimetilfumarato Comparador: Fingolimod Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Calidad de vida: No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace. ➤ Progresión de discapacidad: Prosperini et al, 2018. ➤ Eventos adversos serios: no se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace. ➤ Recaídas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Riesgo de recaída: Prosperini et al, 2018. ▪ Primera recaída: Braun et al, 2018. ➤ Discontinuación por efectos adversos: Granqvist et al, 2019. ➤ Eventos adversos grado 3 y 4: no se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Dimetil fumarato	Comparación n: Fingolimod	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace						
Progresión de discapacidad - medida con EDSS [a más puntos, mayor discapacidad] (18 meses)	CRÍTICO	1 EO (n=380)	Incidencia de progresión de la discapacidad 19/190 (10%)	Incidencia de progresión de la discapacidad 8/190 (4%)	RR: 2.38 (1.07 a 5.29)	+5.8% (+0.3% a +18.1%) [58 más por 1000 (de 3 más a 181 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	En adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre la progresión de la discapacidad a los 18 meses de seguimiento al brindar dimetilfumarato en comparación con fingolimod, es muy incierto.

Investigar para proteger la salud

Eventos adversos serios	CRÍTICO	No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace						
Recaídas - Riesgo de recaída† (18 meses)	IMPORTANTE	1 EO (n=380)	Incidencia de recaída 30/190 (16%)	Incidencia de recaída 25/190 (13%)	RR: 1.45 (0.50 a 4.17)	+5.9% (-6.6% a +41.7%) [59 más por 1000 (de 66 menos a 417 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	En adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre el riesgo de recaídas a los 18 meses de seguimiento al brindar dimetilfumarato en comparación con fingolimod, es muy incierto.
Recaídas - Primera recaída‡ (No se detalla tiempo de seguimiento)	IMPORTANTE	1 EO (n=198)	Incidencia de primera recaída 17/99 (17%)	Incidencia de primera recaída 18/99 (18%)	RR: 0.94 (0.52 a 1.71)	-1.1% (-8.7 a +12.9) [11 menos por 1000 (de 87 menos a 129 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	En adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre el riesgo de la primera recaída al brindar dimetilfumarato en comparación con fingolimod, es muy incierto. No se detalla el tiempo de seguimiento
Discontinuación por eventos adversos (hasta 32.2 meses)	IMPORTANTE	1 EO (n=897)	Incidencia de interrupción 290/703 (41.3%)	Incidencia de interrupción 62/213 (29.1%)	HR: 1.51 (1.08 a 2.09)	+11.4% (+1.9 a +22.2) [114 más por 1000 (de 19 más a 222 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d}	En adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con fracaso a interferón beta, el efecto sobre el riesgo de discontinuación hasta los 32.2 meses de seguimiento al brindar dimetilfumarato en comparación con fingolimod, es muy incierto.

Investigar para proteger la salud

Eventos adversos grado 3 y 4	IMPORTANTE	No se encontraron estudios que reportaran evidencia para este desenlace
<p>Abreviaturas utilizadas: EO: Estudio observacional, IC: Intervalo de confianza; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; DE: desviación estándar; EDSS: <i>Expanded Disability Status Scale</i>;</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p> <p>†Se definió como recaída cualquier síntoma neurológico nuevo no asociado con fiebre o infección que dure al menos 24 horas y que esté acompañado de nuevos signos neurológicos</p> <p>‡No se detalla una definición de recaída.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó 1 nivel de evidencia debido a riesgo de sesgo serio, ya que no se utiliza control para variables confusoras.</p> <p>b. Se disminuyeron 2 niveles de evidencia debido a imprecisión muy seria: se presentaron menos de 50 eventos.</p> <p>c. Se disminuyó 1 nivel de evidencia debido a imprecisión seria: se presentaron menos de 300 eventos.</p> <p>d. Se disminuyó 1 nivel de evidencia debido a evidencia indirecta seria: la primera línea de tratamiento en la población fue con interferón o acetato de glatiramero o teriflunomida.</p>		

ANEXO 07

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de los estudios observacionales identificados mediante NOS (20)

Dimensión	Ítems del instrumento	Prosperini (2018)	Granqvist (2019)	Braune (2018)
Selección	Representatividad de la cohorte expuesta	☆	☆	☆
	Selección de la cohorte no expuesta	☆	☆	☆
	Determinación de la exposición	☆	☆	☆
	Demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio	☆	☆	☆
Comparabilidad	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	☆☆		☆☆
Resultado	Evaluación del resultado	☆	☆	☆
	¿El seguimiento fue suficiente para que ocurrieran los resultados?	☆	☆	☆
	Adecuación del seguimiento de las cohortes	☆		
Confianza General		Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (21)

Dominio	Ítems	Chile (25)	ECTRIMS/EAN (26)	AAN (27)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	4	3
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	4	3
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	100%	56%	39%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	5	1	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	3	2
	Puntaje promedio del dominio (%)	89%	39%	50%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	7	3
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	5	3
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	6	3
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	1	3
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	7	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	85%	81%	48%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	7	5
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	3	3	3
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	78%	78%	50%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	2	1	2
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	3	2	1
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4	1	3
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	1	1	1



	Puntaje promedio del dominio (%)	25%	4%	13%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	4	4
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7	7	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	100%	75%	58%
Valoración global de la GPC		6	5	3
Promedio global (%)		80%	56%	43%

Abreviaturas utilizadas: ECTRIMS/EAN: European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis y European Academy of Neurology ANN: American Academy of Neurology