

# Fingolimod, nuevo tratamiento para la Esclerosis Múltiple

— Presentación en Uruguay —

- ▶ El Director de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Dr. Rafael Arroyo, dictó una importante conferencia sobre los avances en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple y en particular sobre Gilenya, el primer medicamento oral disponible en Uruguay para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple recurrente remitente.
- ▶ El Dr. Rafael Arroyo es también el Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario Quirón de Madrid y Profesor Asociado de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, lo que destaca el valor de su experiencia con el uso de fingolimod tanto en las fases clínicas de desarrollo del fármaco así como en su práctica clínica, que compartió con los numerosos asistentes a la conferencia tuvo lugar el pasado 27 de junio en el salón del SMU.

Fingolimod es el primer componente de una nueva clase de fármacos denominada *moduladores de los receptores de esfingosina 1 fosfato (S1P1)*.

Es un análogo estructural de la esfingosina, molécula natural que existe en el organismo. Al unirse Fingolimod al receptor S1P1, “lo internaliza, lo degrada y hace una especie de retención reversible y selectiva de los linfocitos en los ganglios simpáticos...” lo que determina que los linfocitos autorreactivos no pasen al Sistema Nervioso Central.

Según expresó el Dr. Arroyo, “estamos aprendiendo que Fingolimod tiene un segundo mecanismo de acción, un mecanismo más del orden de afectación directa del SNC tanto a nivel de los astrocitos y microglia donde hay receptores S1P1 y creemos sobretodo que puede tener un mecanismo de neuroregeneración o de neuroprotección, por estudios de experimentación, y el comportamiento que tenemos de este fármaco con respecto a la atrofia cerebral. Esto explicaría el funcionamiento de este fármaco”.

Los datos han demostrado que Fingolimod posee eficacia significativa reduciendo los empujes o recaídas y entendiéndose en forma sostenida por hasta 4 años la progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses. Casi la mitad de los pacientes permanecieron libres de enfermedad luego de 1 año; en el estudio pivotal FREEDOMS ocho de 10 pacientes permanecieron en tratamiento a los 2 años.

Fingolimod es el único medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) recurrente remitente que tiene un estudio contra un comparador activo. Es así que en el estudio TRANSFORMS, Fingolimod ha demostrado eficacia superior a interferón beta 1A (INF) de aplicación intramuscular, mostrando una reducción relativa del 52% en la tasa anual de recaídas (objetivo primario) a un año de tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple con empujes y remisiones. En la vida real, 95% de los pacientes son pacientes activos luego de haber tomado un tratamiento. En un análisis de subgrupos post hoc, Fingolimod mostró 61% de

reducción en la tasa anualizada de recaídas comparado con interferón beta 1 a IM a 1 año, en el subgrupo de pacientes con enfermedad activa que no respondieron al tratamiento con interferón.

Cabe preguntarse *¿Es bueno tratar pronto o tarde a los pacientes?* Si el paciente desde el inicio ha tomado fingolimod evoluciona mejor en tasa de brotes que aquellos que lo incorporaron a los dos años en el estudio FREEDOMS - reducción de un 48% en la tasa de brotes de tratamiento continuo con fingolimod vs inicio tardío (placebo-fingolimod) a los 4.5 años- o los que lo hicieron al finalizar el año del estudio TRANSFORMS y luego pasaron a fingolimod- reducción del 39% tratamiento continuo con fingolimod vs inicio tardío (INF-beta 1a-fingolimod) a los 2 años de extensión.

“Si uno tiene claro que un fármaco no responde, hay que cambiarlo. Hay que evitar iniciar el tratamiento tarde para evitar la pérdida de las neuronas.” Además, en el estudio FREEDOMS se vio una reducción en la progresión de la discapacidad

de 37% (variable secundaria). Los pacientes se discapacitan menos al cabo de los dos años.”

“Cuando se observan las imágenes de Resonancia Nuclear Magnética, vemos reducciones tanto en lesiones en T2 (74% de reducción vs placebo y 35% vs INF beta 1<sup>a</sup>) como en las que captan gadolinio (Gd) hasta 82% de reducción vs placebo”. Los resultados de las resonancias que se realizan al año de iniciado el tratamiento con fingolimod en el grupo de pacientes tratados por el equipo del Dr Arroyo, muestran tal cual lo observado en los estudios clínicos, que es excepcional que luego de un año de tratamiento hayan pacientes que capten Gd (menos del 10% de los pacientes).

Otro de los conceptos analizado por el Dr Arroyo fue el de *atrofia cerebral*. Si bien a veces es difícil de medir, es un dato indiscutiblemente de mala evolución y mal pronóstico. Un cerebro de paciente con EM puede perder hasta 1% de volumen cerebral por año. Fingolimod es el único tratamiento oral que mostró consistentemente disminuir la pérdida de volumen encefálico. Fingolimod ha mostrado una reducción de hasta 40% en la pérdida del volumen encefálico ya a partir de los 6 meses de iniciado el tratamiento y esta reducción es independiente de si el paciente presentaba lesiones con gadolinio o no en la resonancia previa.

“Es muy importante destacar la robustez de los datos de este medicamento. Los resultados con este fármaco son



*muy constantes, son muy predecibles. Esto es muy importante desde el punto de vista clínico”.*

En los estudios clínicos, Fingolimod fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad manejable. Los efectos secundarios más comunes fueron cefalea, elevación de las enzimas hepáticas, influenza, diarrea y dolor de espalda. Esta descrita la reducción de la frecuencia cardíaca y de bloqueo AV al inicio del tratamiento con la ingesta de la primera dosis, generalmente asintomáticas y reversibles con la continuidad del tratamiento. Se debe hacer un monitoreo de la primera dosis que consiste en observación del paciente durante las primeras 6 horas de iniciado el tratamiento.

La tasa general de infecciones, incluyendo infecciones serias, fueron comparables entre los grupos de

tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento se debe realizar dosificaciones de anticuerpos de varicela y en caso de tener IgG negativa el paciente se debe vacunar y al mes se inicia el tratamiento con Fingolimod. Se puede observar al cabo de 3-4 meses de tratamiento edema de mácula en 1 de cada 200 a 300 pacientes. Es reversible al discontinuar el tratamiento. Se aconseja realizar consulta con oftalmólogo a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento para un control.

“¿Qué hacemos cuando cambiamos los fármacos? Un paciente que esté tomando Interferón beta 1 a o acetato de glatiramer no hay que hacer lavado. Se suspende el primero y luego se inicia Fingolimod”.

Al momento de la fecha, existen más de 78.500 pacientes que han sido tratados con Fingolimod.

## Referencias

1. Kappos, L., Radue, E., O'Connor P, et al. A placebo-controlled Trial of Oral Fingolimod in relapsing Multiple Sclerosis. N Eng J Med 2010; 362(5):1-15;
2. Devonshire V, Havrdova E, Wilhelm E et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod. Subgroup analysis of the double-blind, randomized, placebo-controlled- FREEDOMS study. Lancet Neurol. 2012 May;11(5):420-8;
3. Wilhelm Radue, E., O'Connor P, Polman C, et al. Impact of fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients with Multiple Sclerosis. Arch neurol 2012; 69 (10):1259-1269.;
4. Cohen J, Barkhof F, Comi, G et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. N Eng J Med 2010; 362:402-15 publicado January 20, 2010 at NEJM.org;
5. Cohen, J., Barkhof F, Comi, G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol. 2013 Apr 30. [Epub ahead of print];
6. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta -1a in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS STUDY. Lancet Neurol 2011; 10:520-29;
7. O'Connor, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Two years results of a phase II extension study. Neurology 2009; 72:73-79;
8. Comi, G., O'Connor P, Montalban X et al. Phase II study of oral fingolimod ( FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. Multiple sclerosis 16(2) 197-207;
9. Prospecto Gilenya® Novartis Uruguay S.A.; 10. Novartis Data on File