

FINGOLIMOD

Apolo Carvajal F. Fernández-Corada Sánchez A.
Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

Fingolimod es el primer inmunomodulador oral indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente de alta actividad. Ha demostrado ser eficaz en pacientes previamente tratados con otros inmunomoduladores parenterales, con una eficacia comparable a éstos. Debido a su elevado coste, la conveniencia de la administración oral debe valorarse en aquellos pacientes que más puedan beneficiarse.

INDICACIONES

Fingolimod (FNG) está indicado en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución o bien no han respondido al tratamiento con interferón beta (IFN β)¹.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada es de 0,5 mg por vía oral una vez al día, que puede tomarse con o sin alimentos. Es necesario vigilar al paciente durante 6 horas después de la primera dosis y tras interrupción de más de dos semanas con el fin de monitorizar los posibles signos de bradicardia.

El inicio de tratamiento tras haber recibido IFN β o acetato de glatirámico se puede hacer directamente, sin periodo de lavado. Sin embargo, si se decide la interrupción del tratamiento con fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir otro tratamiento inmunomodulador¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

FNG es un análogo de esfingosina-1 fosfato que actúa como un antagonista funcional de su receptor en los linfocitos, bloqueando la capacidad de éstos de salir de los ganglios linfáticos. Esta redistribución de linfocitos reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al SNC, donde podrían causar inflamación y lesión del tejido nervioso contribuyendo al desarrollo de la esclerosis múltiple^{1,2}.

FNG presenta una biodisponibilidad oral del 93% y es metabolizado en el hígado a sus formas inactivas, que se eliminan en orina¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de FNG se ha evaluado en dos ensayos pivotaes de fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego (FREEDOMS³ y TRANSFORMS⁴) y un estudio de extensión⁵, que evaluaron el efecto a largo plazo en la eficacia, seguridad y tolerabilidad.

En estos ensayos se evaluó la eficacia de FNG en adultos menores de 55 años diagnosticados de EMRR con al menos una recaída en el año previo y grado de discapacidad entre 0-5,5 según la escala EDSS (Expanded Disability Status Escala)⁶. La variable principal fue la tasa anual de recidivas (TAR).

En el ensayo FREEDOMS³ se comparó FNG (dosis 1,25 mg y 0,5 mg) frente a placebo durante 24 meses en 1.272 pacientes. La TAR fue significativamente menor en los pacientes tratados con FNG: 0,16 y 0,18 para 0,5 mg y 0,15 mg respectivamente, frente a una TAR de 0,40 en el grupo placebo.

En el ensayo TRANSFORMS⁴ se compara FNG a dosis de 1,25 mg y 0,5 mg diarios frente a IFN β 1-a intramuscular 30 mcg semanales durante 12 semanas en 1.292 pacientes. La TAR fue mas baja en los grupos de FNG (0,16-0,20 respectivamente) frente IFN β (0,33), estos datos fueron estadísticamente significativos. También se observó una mejor respuesta en pacientes no tratados previamente con otros fármacos modificadores de la enfermedad, sin embargo, estos datos no fueron estadísticamente significativos.

Recientemente se ha publicado un estudio de extensión del ensayo TRANSFORMS⁵ que tenía dos objetivos. El primero, evaluar la TAR tras dos años de tratamiento, observándose una TAR mantenida, comparando el primer año con el segundo para las dos dosis: 0,5 mg (0,12 vs 0,11) y 1,25 mg (0,15 vs 0,12). El segundo objetivo era evaluar la TAR en el segundo año después de recibir durante un año IFN β . Para ello, se comparó la TAR de IFN β en el primer año con la TAR tras cambiar a FNG 0,5 mg ó 1,25 mg en el segundo año. Se obtuvo una TAR de 0,29 con IFN β vs 0,18 con FNG 1,25 mg y 0,31 con IFN β vs 0,22 con FNG 0,5 mg). Se observa, por tanto, el efecto sostenido sobre la tasa anual de recidivas durante dos años de tratamiento y el incremento en la eficacia tras sustituir IFN β por FNG.

SEGURIDAD

Los datos de seguridad de FNG proceden principalmente del informe público europeo de evaluación de la AEM (EPAR)⁷ que incluye los ensayos pivotaes, un ensayo fase II sin publicar y sus correspondientes estudios de extensión.

Se obtuvieron datos de seguridad de 2.615 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza, gripe, diarrea, dolor de espalda, elevación de las enzimas hepáticas y tos.

Las reacciones adversas más graves descritas para el fármaco fueron:

- Bradicardia: El inicio del tratamiento puede ocasionar una disminución transitoria del ritmo cardiaco y puede estar asociado a un bloqueo aurículoventricular.

- Infecciones debidas principalmente a virus herpes (2 muertes por encefalitis herpética e infección primaria diseminada por varicela).

Se han notificado casos de edema macular durante los 3 o 4 primeros meses de tratamiento, por lo que se recomiendan evaluaciones oftalmológicas durante este periodo.

Tras la evaluación del perfil beneficio-riesgo por parte de la AEMPS en abril de 2012, debido a las muertes súbitas e infartos mortales acaecidos tras su administración, no se recomienda la administración de FNG en pacientes en tratamiento con

antiarrítmicos de clase Ia, III o fármacos con capacidad de provocar descensos de la frecuencia cardíaca y en los que la aparición de bradicardia pueda empeorar su situación clínica. Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de administrar FNG y monitorizar la función cardíaca durante al menos 6 horas⁸.

No existen recomendaciones específicas sobre el uso de FNG en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. En insuficiencia hepática grave no se recomienda su uso¹.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

FNG es el primer fármaco oral indicado en el tratamiento de segunda línea en pacientes con EMRR con elevada actividad de enfermedad pese a haber sido tratados con IFN β o acetato de glatirámero al menos durante un año o en pacientes con EMRR de evolución rápida y severa. Al presentar las mismas indicaciones que natalizumab, ambos fármacos podrían ser considerados opciones igualmente válidas en pacientes candidatos a segunda línea de tratamiento, pudiendo utilizarse en función de criterios de eficiencia, hasta que se dispongan de estudios que demuestren la superioridad de uno frente a otro.

CONCLUSIONES

1. Los ensayos que evalúan la eficacia de FNG en el tratamiento de EMRR muestran una TAR más favorable que placebo e IFN β 1-a intramuscular. Sin embargo, serían necesarios más estudios comparativos frente a otras alternativas de administración subcutánea o con la misma indicación.
2. FNG se puede considerar un fármaco con un perfil de seguridad adecuado del que, sin embargo, se desconocen sus efectos a largo plazo. La aparición de muertes asociadas a su utilización hace imprescindible su monitorización en la primera administración y en pacientes con patología cardíaca asociada.
3. FNG tiene la ventaja de ser el primer fármaco de administración oral para el tratamiento de la EMRR. Debido a su mayor comodidad para el paciente así como los menores costes indirectos asociados a la administración FNG podría ser una alternativa a natalizumab en pacientes que no hayan respondido a IFN β .

Presentaciones: GILENYA 0,5 mg 28 cápsulas (1.539,20 €).

Grupo terapéutico: L04AA. Inmunosupresores selectivos.

Condiciones de dispensación: Uso hospitalario.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Fingolimod 0,5 mg/día ORAL (Gilenya®)	20.064,57
Interferón β 1A 22 mcg/3 veces semana SC (Rebif®)	9.731,54
Acetato de glatirámero 20 mg/día SC (Copaxone®)	9.797,12
Interferón β 1B 250 mcg/48 horas SC (Betaferon®/Extavia®)	10.151,99
Interferón β 1A 30 mcg/semana IM (Avonex®)	10.452,78
Interferón β 1A 44 mcg/3 veces semana SC (Rebif®)	14.597,18
Natalizumab 300 mg/4 semanas IV (Tysabri®)	20.526,69

Fuente: Precios de compra conforme Nomenclátor Alcántara septiembre 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Gilenya®. Laboratorio Novartis Farmacéutica. Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf. [Consultado octubre 2012].
2. Figolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. May 2011.
3. Kappos L, Radue EW et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:387-401.
4. Cohen JA, Barkhof F et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:402-15.
5. 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 (6): 520-9.
6. Expanded Disability Status Escala. Disponible en <http://www.mstrust.org.uk/atoz/edss.jsp>. [Consultado 6/05/2012].
7. Agencia Europea del Medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Público Europeo de Evaluación Gylenia® disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf [Consultado el 17/10/2012].
8. Nota informativa sobre seguridad de AEM: Fingolimod (Gilenya), conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo de 20 de abril 2012. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_06-2012.htm. [Consultado octubre 2012].

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012