

Un fármaco vía oral para el tratamiento de las formas remitentes-recidivantes de Esclerosis Múltiple se muestra como un referente para el futuro próximo.

Acaban de remitirse los resultados de un estudio en fase III realizado con un fármaco experimental que se administra por vía oral. Los datos del mismo abren un nuevo camino esperanzador para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Al hecho de ser un tratamiento que no necesita ser inyectado (como son los que actualmente tenemos disponibles) se añade, y esto es aún mucho más importante, se observa en dicho estudio una eficacia notablemente mayor en la reducción de brotes que el interferón con el que fue comparado.

La molécula en cuestión lleva por nombre FTY720, que también se conoce como fingolimod. Los datos que se han dado a conocer corresponden a 1292 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante, que han sido tratados durante un año con fingolimod o Avonex (interferon beta 1a). Hay que ser en cualquier caso cautelosos puesto que los datos preliminares tanto de eficacia como de seguridad han de ser confirmados con próximos resultados (actualmente siguen en marcha otros dos estudios en fase III a gran escala). Si no hay contratiempos la compañía responsable espera tener los resultados pendientes para finales de 2009, y si es pertinente remitir entonces la solicitud para su aprobación por la FDA (agencia reguladora del medicamento americana).

Los prometedores resultados del estudio previo en fase II fueron publicados por el Dr. Kappos y colaboradores en 2006 en la prestigiosa revista médica *The New England Journal of Medicine*.

El mecanismo de acción del fingolimod es ligar las células inmunes defensivas implicadas en causar daño al sistema nervioso central en la esclerosis múltiple (linfocitos T y B) a un lugar de fijación, que es el receptor S1P en los ganglios linfáticos. De este modo se consigue detener en parte su migración a cerebro y médula espinal, y por tanto minimizar el daño en estas zonas. Esta molécula proviene de un metabolito del hongo *Isaria sinclairii*, que había sido ya utilizado en la medicina tradicional china y del que era conocida su acción linfopénica. Al entrar en el organismo, el fingolimod es rápidamente fosforilado y entonces se asemeja al fosfato de esfingosina (S1P).

El estudio comparativo frente a Avonex, que se denominó TRANSFORMS, da un avance de resultados que habrán de ser avalados y completados por otros dos, ensayos clínicos en fase III que servirán para valorar el impacto de fingolimod en la reducción de brotes y en el enlentecimiento de la progresión de la discapacidad (FREEDOMS y FREEDOMS II). Los resultados de estos últimos ensayos se espera que estén disponibles para 2009. Además, se está realizando en la actualidad otro estudio (INFORMS), que evalúa la eficacia de este fármaco en las formas primarias progresivas de esclerosis múltiple.

Los pacientes que participaron en el ensayo clínico lo hicieron desde distintos países, con la participación de España entre ellos. A los participantes se les asignó aleatoriamente tratamiento con Avonex a dosis estándar de 30mg semanales inyectados intramuscularmente, o fingolimod (este último a dosis de 0.5mg o 1.25 mg/día) durante 12 meses. El objetivo primario del ensayo era comparar la eficacia de los tratamientos para reducir los brotes de la enfermedad. Otros objetivos del estudio fueron comparar la proporción de pacientes libres de brote en cada rama del estudio, evaluar la tolerabilidad y seguridad del fármaco, y también la actividad de la enfermedad en los estudios de resonancia magnética.

Los resultados dados a conocer no muestran ventajas de la dosis más alta de fingolimod frente a la más baja, por el contrario se ha visto que la reducción de la tasa anual de brotes fue mayor en los que fueron tratados con la dosis más baja (si bien la diferencia no fue significativa). Lo interesante es que la tasa de brotes/año fue de 0.33 en pacientes tratados con interferon beta 1a intramuscular

(Avonex), frente a 0.16 en pacientes tratados con FTY720 a dosis bajas, lo cual supone una reducción del 52% favorable a este último.

En cuanto a datos de seguridad hay que señalar que entre los pacientes tratados con FTY720 se produjeron dos fallecimientos relacionados con infección por herpes (ambos en el grupo de dosis alta), y se registraron 7 casos de tumores localizados de piel frente a un caso en el grupo de Avonex. Estas lesiones fueron exitosamente extirpadas, según se recoge de la información proporcionada por la compañía. Otro efecto adverso observado en el grupo de FTY720 fue el edema de retina (8 casos frente a 1 en pacientes tratados con Avonex). Los estudios adicionales que se están realizando deberán ayudar a clarificar si realmente estos efectos adversos están relacionados con el tratamiento experimental.

Los efectos secundarios más comunes fueron cefalea, rinitis y fatiga. Los síntomas pseudogripales, que son relativamente frecuentes en los pacientes tratados con interferon, fueron muy escasos en pacientes que tomaron fingolimod. Un 10% de los pacientes que estaban con dosis baja de fingolimod discontinuaron el tratamiento en el año de seguimiento, frente a un 15% de los que tenían la dosis alta, mientras que en el grupo de Avonex abandonaron el estudio un 12%.

Por tanto en eficacia y seguridad los datos muestran que la dosis baja del fármaco en estudio es mejor que la dosis alta.

En conclusión, la compañía continuará analizando los resultados de los estudios pendientes para remitir información completa sobre la eficacia y la seguridad del futuro fármaco. Por el momento, los datos disponibles hablan de un potente fármaco vía oral con un novedoso mecanismo de acción que ha mostrado una notable reducción de la tasa de brotes en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante frente a uno de los interferones disponibles en la actualidad.

Dr. Miguel Angel Gamero García. Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.