



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## **Fingolimod para la esclerosis múltiple recurrente-remitente (Revisión)**

La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G

La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.  
Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis  
(Fingolimod para la esclerosis múltiple recurrente-remitente).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD009371.  
DOI: [10.1002/14651858.CD009371.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Fingolimod para la esclerosis múltiple recurrente-remitente

Loredana La Mantia<sup>1</sup>, Irene Tramacere<sup>2</sup>, Belal Firwana<sup>3</sup>, Ilaria Pacchetti<sup>2</sup>, Roberto Palumbo<sup>4</sup>, Graziella Filippini<sup>5</sup><sup>1</sup>Unit of Neurorehabilitation - Multiple Sclerosis Center, I.R.C.C.S. Santa Maria Nascente - Fondazione Don Gnocchi, Milano, Italy.<sup>2</sup>Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy. <sup>3</sup>Internal Medicine Department, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA. <sup>4</sup>U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, Italy. <sup>5</sup>Scientific Direction, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy**Contacto:** Loredana La Mantia, Unit of Neurorehabilitation - Multiple Sclerosis Center, I.R.C.C.S. Santa Maria Nascente - Fondazione Don Gnocchi, Via Capecelatro, 66, Milano, 20148, Italy. [lamantia@don-gnocchi.it](mailto:lamantia@don-gnocchi.it)**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central.**Estado y fecha de publicación:** Nueva, publicada en el número 4, 2016.**Referencia:** La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (Fingolimod para la esclerosis múltiple recurrente-remitente). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD009371. DOI: [10.1002/14651858.CD009371.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2).

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley &amp; Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

El fingolimod se autorizó en 2010 para el tratamiento de los pacientes con la forma recurrente-remitente (RR) de esclerosis múltiple (EM). Se diseñó para reducir la frecuencia de las exacerbaciones y retardar el empeoramiento de la discapacidad. Se han planteado preocupaciones sobre su seguridad y eficacia, principalmente en comparación con otros fármacos que modifican la enfermedad (FME).

### Objetivos

Evaluar la seguridad y los efectos beneficiosos del fingolimod versus placebo, u otros fármacos que modifican la enfermedad (FME), para reducir la actividad de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR).

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central (Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System (CNS) Group) y en los US Food and Drug Administration reports (15 febrero 2016).

### Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que evalúan los efectos beneficiosos y perjudiciales del fingolimod versus placebo u otros FME aprobados para los pacientes con EMRR.

### Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar previstos por Cochrane.

### Resultados principales

Seis ECA cumplieron los criterios de inclusión. La población general incluyó 5152 participantes; 1621 controles y 3531 tratados con fingolimod en dosis diferentes; 2061 con 0,5 mg; 1376 con 1,25 mg y 94 con 5 mg diarios. Entre los controles, 923 participantes fueron tratados con placebo y 698 con otros FME. La duración del tratamiento fue seis meses en tres ensayos, 12 meses en uno y 24 meses en dos. Un estudio tuvo alto riesgo de sesgo por el cegamiento, tres estudios tuvieron alto riesgo de sesgo por el informe incompleto de los resultados y cuatro estudios tuvieron alto riesgo de sesgo por otras razones (los coautores estaban afiliados a la compañía farmacéutica). Se recuperaron 10 ensayos en curso; cuatro de ellos han sido completados.

Al comparar fingolimod administrado a la dosis autorizada de 0,5 mg con placebo, se encontró que el fármaco a los 24 meses aumentó la probabilidad de no presentar recurrencia (cociente de riesgos [CR] 1,44; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,28 a 1,63; pruebas de calidad moderada), pero podría dar lugar a poca o ninguna diferencia en la prevención de la progresión de la discapacidad (CR 1,07; IC del 95%: 1,02 a 1,11; variables principales de resultado clínicas; pruebas de baja calidad). Se observó un efecto beneficioso en otras medidas de actividad inflamatoria de la enfermedad que incluyen la actividad clínica (tasas anuales de recurrencia): cociente de tasas 0,50; IC del 95%: 0,40 a 0,62; pruebas de calidad moderada; y la actividad de imagenología de resonancia magnética (IRM) (lesiones realizadas con gadolinio): CR de no presentar lesiones realizadas con gadolinio (IRM): 1,36; IC del 95%: 1,27 a 1,45; pruebas de baja calidad. El cambio medio en la carga de la lesión potenciada en T2 por IRM favoreció a fingolimod a los 12 y a los 24 meses.

No se observó un aumento significativo en el riesgo de interrupción debido a eventos adversos para el fingolimod 0,5 mg en comparación con placebo a los seis y a los 24 meses. El riesgo de interrupción del fingolimod fue significativamente mayor en comparación con placebo para la dosis de 1,25 mg a los 24 meses (CR 1,93; IC del 95%: 1,48 a 2,52).

No se observó un aumento significativo en el riesgo de interrupción debido a eventos adversos graves para el fingolimod 0,5 mg en comparación con placebo a los seis y a los 24 meses. Se encontró un aumento significativo en el riesgo de interrupción debido a eventos adversos graves para el fingolimod 5 mg (CR 2,77; IC del 95%: 1,04 a 7,38) en comparación con placebo a los seis meses.

Al comparar fingolimod 0,5 mg con interferón beta-1a intramuscular, se encontraron pruebas de calidad moderada de que al año el fármaco aumentó discretamente el número de participantes sin recurrencia (CR 1,18; IC del 95%: 1,09 a 1,27) o de lesiones realizadas con gadolinio (CR 1,12; IC del 95%: 1,05 a 1,19) y disminuyó la tasa de recurrencia (cociente de tasas 0,48; IC del 95%: 0,34 a 0,70). No se detectaron ventajas en la prevención de la progresión de la discapacidad (CR 1,02; IC del 95%: 0,99 a 1,06; pruebas de baja calidad). No se detectaron diferencias significativas en el cambio en la carga de la lesión potenciada en T2.

Hubo mayores probabilidades de que los participantes interrumpieran el fingolimod en comparación con otros FME debido a eventos adversos a corto plazo (seis meses) (CR 3,21; IC del 95%: 1,16 a 8,86), pero no hubo diferencias significativas versus el interferón beta-1a a los 12 meses (CR 1,51; IC del 95%: 0,81 a 2,80; pruebas de calidad moderada). Una incidencia mayor de eventos adversos indicó una tasa menor de tolerabilidad del fingolimod en comparación con el interferón beta-1a.

La calidad de vida mejoró en los participantes después de cambiar de un FME diferente a fingolimod a los seis meses, pero este efecto no se encontró en comparación con placebo a los 24 meses.

Todos los estudios fueron patrocinados por Novartis Pharma.

### Conclusiones de los autores

El tratamiento con fingolimod en comparación con placebo en pacientes con EMRR es eficaz para reducir la actividad inflamatoria de la enfermedad, pero puede dar lugar a poca o ninguna diferencia en la prevención del empeoramiento de la discapacidad. El riesgo de retiro debido a eventos adversos requiere la monitorización cuidadosa de los pacientes con el transcurso del tiempo. Las pruebas sobre el perfil de riesgo-beneficio del fingolimod en comparación con interferón beta-1a intramuscular no estuvieron claras y se basaron en un número pequeño de ECA directos con una duración corta del seguimiento. Los resultados de los ensayos en curso posiblemente cumplirán con estos aspectos.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Fingolimod para la esclerosis múltiple recurrente-remitente

#### Antecedentes

Debido a la patogenia autoinmune de la esclerosis múltiple (EM), la mayoría de los tratamientos se han basado en las propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras de fármacos como interferones, glatiramer, azatioprina, ciclofosfamida y mitoxantrona.

El fingolimod fue el primer agente que se aprobó como tratamiento oral en 2010. Se absorbe de manera eficaz, su absorción no está afectada por la ingesta dietética y, como tratamiento oral, ha despertado gran interés en los pacientes al tener una vía de administración más aceptable que las inyecciones.

#### Objetivo de la revisión

Evaluar la seguridad y los efectos beneficiosos del fingolimod para reducir la actividad de la enfermedad en los pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR). Han aparecido varios problemas de seguridad que incluyen las infecciones graves y los efectos adversos cardíacos.

#### Características de los estudios

Se incluyeron seis estudios publicados entre 2006 y 2014, con 5152 pacientes que presentaban EMRR. La duración del tratamiento fue de seis meses en tres estudios, 12 meses en un estudio, y 24 meses en dos estudios.

## Resultados clave y calidad de las pruebas

La conclusión principal de esta revisión fue que fingolimod, administrado como monoterapia a la dosis autorizada de 0,5 mg una vez al día aumenta la probabilidad no presentar recurrencia a los 24 meses en comparación con placebo. El efecto beneficioso se confirmó mediante medidas de actividad de la enfermedad definidas por los exámenes de imagenología de resonancia magnética (IRM). Sin embargo, no hubo efectos sobre la prevención del empeoramiento de la discapacidad; el tratamiento no se asoció con un mayor riesgo de retiros de pacientes debido a eventos adversos.

Al comparar la misma dosis de fingolimod con interferón beta-1a intramuscular, el fármaco logró un aumento discreto al año en el número de participantes sin recurrencia o sin lesiones inflamatorias realizadas y disminuyó la tasa de recurrencia. Nuevamente, no se detectaron ventajas en la prevención de la progresión de la discapacidad. Se encontró una mayor probabilidad de interrupción debido a eventos adversos a corto plazo (seis meses) para el fingolimod en comparación con los fármacos inmunomoduladores, y no hubo diferencias significativas en comparación con interferón beta a los 12 meses.

La duración de todos los estudios fue igual o menor de 24 meses, por lo que la eficacia (pero principalmente la seguridad) del fingolimod más allá de los 24 meses todavía no está clara. Este es un punto clave para una enfermedad que dura toda la vida con la probabilidad de tratamientos crónicos, como la EM.

El riesgo de eventos adversos requiere la monitorización cuidadosa de los pacientes con el transcurso del tiempo e indica la necesidad de estudios con un seguimiento más prolongado, en especial si se considera la advertencia reciente sobre el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los seis estudios incluidos en esta revisión fueron patrocinados por Novartis Pharma, y la mayoría de los coautores de los artículos publicados estaban afiliados a la compañía farmacéutica; lo anterior se reconoce como una posible fuente de sesgo.