

Efectividad y seguridad del fingolimod en la práctica clínica habitual en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en España: análisis intermedio del estudio MS NEXT

Javier Mallada-Frechín, Virginia Meca-Lallana, Francisco Barrero, M. Luisa Martínez-Ginés, M. Eugenia Marzo-Sola, Javier Ricart, Eli García; en representación de los investigadores del estudio MS NEXT

Introducción. El fingolimod es un tratamiento modificador de la enfermedad que ha demostrado eficacia y seguridad en ensayos clínicos en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

Objetivo. Evaluar la efectividad y la seguridad del fingolimod en pacientes con EMRR en la práctica clínica.

Pacientes y métodos. Se presentan los resultados del análisis intermedio (julio de 2015) del MS NEXT, un estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo. Se incluyó a 442 pacientes (edad media: 41 ± 9 años; escala expandida del estado de discapacidad basal, mediana: 3; 70% mujeres; 284 previamente tratados con tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea, 139 con natalizumab y 19 *naïve*; media de tratamiento con fingolimod: 25 ± 9 meses) tratados con fingolimod a partir de noviembre de 2011 y con al menos 12 meses de seguimiento. Participaron 56 hospitales españoles. Se recogieron datos demográficos y clínicos (basal y anualmente, número de brotes, puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad y actividad radiológica). También se registraron los efectos adversos durante el seguimiento.

Resultados. Tras dos años de tratamiento, la tasa anualizada de brotes se redujo un 76%; el 67% de los pacientes estaba libre de brotes; el 91%, libre de progresión de la discapacidad confirmada a los tres meses; el 63%, libre de brotes y progresión de discapacidad; el 50%, libre de actividad radiológica, y el 35%, libre de brotes, progresión de discapacidad y actividad radiológica. Un 3,9% abandonó el fingolimod permanentemente.

Conclusiones. En este análisis intermedio, la mayoría de los pacientes tratados con fingolimod en la práctica clínica presenta una actividad clínica controlada y una elevada persistencia al tratamiento.

Palabras clave. Discapacidad. Efectividad. Esclerosis múltiple remitente recurrente. Fingolimod. Práctica clínica. Seguridad. Tasa anualizada de brotes.

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central. Su etiología permanece incierta, y cursa de forma muy variada e impredecible [1]. La enfermedad puede seguir distintas formas evolutivas, y la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) es la más frecuente (afecta aproximadamente al 85% de los pacientes con esclerosis múltiple) [2].

El fingolimod (Gilenya[®], Novartis Pharma AG) es un medicamento oral para el tratamiento de la EMRR que modula el receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P), inhibiendo la infiltración de linfocitos potencialmente autorreactivos desde los nódulos linfáticos al sistema nervioso central [3,4] y, por ende, la aparición de lesiones inflamatorias características de la esclerosis múltiple [5]. La naturaleza

lipofílica del fingolimod le permite además atravesar la barrera hematoencefálica, actuando directamente sobre los receptores de S1P localizados en las células del sistema nervioso central [6-10]. Su vía de administración reduce o retrasa el abandono del tratamiento por los pacientes frente a fármacos autoinyectables [11].

La eficacia y la seguridad del fingolimod se han demostrado en los ensayos clínicos FREEDOMS [12], FREEDOMS II [13] y TRANSFORMS [14], así como en sus extensiones a largo plazo [15,16], con una reducción en las tasas de brotes, la progresión de la discapacidad y la actividad radiológica de la enfermedad medida por resonancia magnética (RM). Adicionalmente, se observó una reducción de la atrofia cerebral, lo que reforzó la evidencia del efecto dual del fingolimod sobre una patología cada vez más definida como inflamatoria y neurodegenerativa [17].

Servicio de Neurología; Hospital General de Elda; Elda, Alicante (J. Mallada-Frechín). Unidad de Enfermedades Desmielinizantes; Servicio de Neurología; Hospital Universitario La Princesa; Madrid (V. Meca-Lallana). Servicio de Neurología; Hospital Clínico Universitario San Cecilio; Granada (F. Barrero). Unidad de Enfermedades Desmielinizantes; Servicio de Neurología; Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Madrid (M.L. Martínez-Ginés). Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro; Logroño, La Rioja (M.E. Marzo-Sola). Novartis Farmacéutica S.A.; Barcelona, España (J. Ricart, E. García).

Investigadores del estudio MS NEXT:

Andalucía: Hospital Universitario San Cecilio (F. Barrero Hernández, coord.), Hospital Torrecárdenas (C. Muñoz Fernández), Hospital Reina Sofía (F. Sánchez López, E. Agüera Morales), Hospital Virgen de las Nieves (C. Arnal García), Hospital Puerta del Mar (L. Forero Díaz, R. Espinosa Rosso), Hospital Universitario Virgen Macarena (G. Izquierdo Ayuso, G. Navarro Mascarell), Hospital Universitario Virgen de Valme (R. Fernández Bolaños). Aragón: Hospital Universitario Miguel Servet (J.R. Ara Callizo, J. Martín Martínez), Hospital General San Jorge (C. Tordesillas Lía, A.M. Latorre Jiménez). Cantabria: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (A. Oterino Durán, V. González Quintanilla). Castilla y León: Hospital Universitario de Salamanca (Y. Berdeí Montero), Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (A.B. Caminero Rodríguez), Hospital de León (L. Hernández Echevarría, L. Redondo Robles). Cataluña: Hospital Clínic de Barcelona (Y. Blanco Morgado, M. Artola Ortiz), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (A. Escartín Siquier, N. Vidal Fernández, M. López Góngora, S. Figueroa Bonaparte), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Ll. Ramió Torrentà, H. Perkal), Hospital Universitari Vall d'Hebron (X. Montalbán, A. Vidal, J. Castillo, J. Sastre, M. Tintoré, C. Nos,

B. Rodríguez), Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida (L. Brieva Ruiz, A. Gil Sánchez, J. Carlos Lecina), Hospital de Mataró (D. Muriana Batiste, A.T. Cano Orgaz), Hospital Universitari de Bellvitge (S. Martínez Yélamos, E. Matas Martín, I. León Moreno, S. Poble Muller, L. Bau Vila). Comunidad de Madrid: Hospital Universitario La Princesa (V. Meca Lallana, coord.), Hospital Universitario de Getafe (Y. Aladro Benito), Hospital Universitario 12 de Octubre (S. Moreno García), Hospital Universitario Puerta del Hierro (A.I. Jimeno Hermoso, R. García Hernández, I.P. Moreno Torres), Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (R. Ginestal López), Hospital Clínico San Carlos (C. Oreja Guevara, E.M. Ferrero Infestas, E. Guerra Schulz), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (M.L. Martínez Ginés, coord.), Hospital Ramon y Cajal (J.C. Álvarez Cermeño), Hospital Universitario Infanta Sofía (A. Miralles Martínez), Hospital Universitario Príncipe de Asturias (L. Rubio Pérez, L. Ayuso Peralta), Hospital Universitario Infanta Elena (E. Durán Ferreras). Comunidad Foral de Navarra: Complejo Hospitalario de Navarra (T. Ayuso Blanco, M. Otano Martínez). Comunitat Valenciana: Hospital Doctor Peset (L. Landete Pascual), Hospital General Universitario de Alicante (A. Pérez Sempere, J. Giménez Martínez), Hospital General Universitario de Elda (J. Mallada Frechín, coord.), Hospital General Universitario de Castellón (A. Belenguier Benavides, J. Arnau Barres), Hospital General Universitario de Valencia (M. Carcelén Gadea, C. Quintanilla Bordas). Extremadura: Hospital San Pedro de Alcántara (M. Gómez Gutiérrez, P.E. Jiménez Caballero, R.M. Romero Sevilla). Galicia: Hospital Clínico Universitario de Santiago (J. Prieto González, E. Costa Arpin, T. García Sobrino), Hospital Xeral-Ciés Vigo (D. Muñoz García), Hospital Provincial de Pontevedra (M. del Campo Amigo, A. Rodríguez Regal), Hospital Povisa (J.R. Lorenzo González), Hospital Lucus Augusti (J.A. Cortés Laiño, L. Álvarez Fernández, L. Ramos Rúa), Hospital Arquitecto Marcide (M.A. Llana González). Islas Baleares: Hospital Universitari Son Espases (C. Calles Hernández, V. Núñez Gutiérrez, M. Massot Cladera), Hospital General Mateu Orfila (L. Argandoña Palacios, G. Llorens Calatayud), Hospital Son Llàtzer (J. Ballabriga Planas, B. Romero Ferrando). Islas Canarias: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (M.A. Hernández Pérez, Y. Marrero, Y. Contreras Martín). La Rioja: Hospital San Pedro (E. Marzo Sola, coord.). País Vasco: Hospital Universitario Donostia (J. Olascoaga Urtaza, I. Croitoru), Hospital

Debido a las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos, se hace necesario disponer de estudios que validen en la práctica clínica habitual los resultados obtenidos en entornos altamente controlados. En la actualidad, existen varios estudios observacionales publicados que confirman los beneficios observados en los ensayos clínicos, así como su perfil de seguridad [18-26], y permiten comprender la efectividad del fármaco en un contexto real. La realización de estudios observacionales que incluyan series más numerosas de pacientes en períodos más prolongados permitirá analizar con mayor detalle estos hallazgos y realizar comparaciones entre subgrupos de pacientes. La caracterización de los pacientes con EMRR tratados con fingolimod, y la valoración de su efectividad y seguridad a escala nacional son claves en la toma de decisiones y permiten ofrecer el mejor tratamiento posible en la práctica clínica habitual.

El objetivo del estudio MS NEXT es evaluar la efectividad y la seguridad del fingolimod, así como describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con EMRR en tratamiento con fingolimod con al menos 12 meses de seguimiento en la práctica clínica habitual de España. Se presentan los resultados del análisis intermedio del estudio MS NEXT previsto por protocolo.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio y pacientes

MS NEXT es un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional en pacientes adultos de ambos sexos con EMRR, tratados con fingolimod a partir de noviembre de 2011 según las condiciones de uso autorizadas en la práctica clínica habitual. Todos los pacientes habían iniciado el tratamiento con fingolimod al menos 12 meses antes de la recogida de datos. Se obtuvo la autorización de todos los comités éticos de investigación clínica de los centros participantes y el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes participantes en el estudio. En total participaron 56 hospitales de todo el territorio español. En cada centro se incluyó a pacientes que presentaban EMRR según los criterios de McDonald de 2010 [27] y cumplían los criterios de selección del estudio.

En este estudio observacional retrospectivo de revisión de historias clínicas se incluyó a pacientes tratados con fingolimod según la ficha técnica y la práctica clínica del centro, y se excluyó a los pacientes que recibieron fingolimod como parte de un en-

sayo clínico previo a la inclusión en el presente estudio. El tratamiento con fingolimod pudo haber sido interrumpido bien de forma temporal bien de forma permanente en el transcurso de los, al menos, 12 meses de seguimiento. En el caso de los pacientes que interrumpieron temporalmente el tratamiento con fingolimod se consideró como inicio de tratamiento la fecha de la primera administración.

El análisis intermedio del estudio MS NEXT que aquí se presenta incluye a todos los pacientes con datos recogidos hasta julio de 2015. Así, se analizaron los datos recogidos de 442 pacientes. Teniendo en cuenta el último tratamiento modificador de la enfermedad (TME) previo al fingolimod, 284 (64%) pertenecían al grupo post-TME de primera línea inyectables, 139 (32%) al grupo posnatalizumab y 19 (4%) eran *naïve* (sin tratamiento).

Variables e instrumentos de medida

Se recogieron las siguientes variables: sexo; fechas de nacimiento, de diagnóstico de la EMRR y del primer brote; número y tipo de brotes en los 24 meses previos al inicio del tratamiento; carga lesional en T₂ y número de lesiones en T₁ captantes de gadolinio (Gd+) en la última RM realizada durante los tres meses previos al inicio del tratamiento con fingolimod; y puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) [28] basal (hasta tres meses antes del inicio del tratamiento). Asimismo, se recogieron los TME previos al fingolimod, la fecha y el motivo de la retirada, el número y la fecha de los brotes durante el tratamiento con fingolimod, y los abandonos temporales y permanentes.

Anualmente se recogió la carga lesional en T₂, el número de lesiones en T₁ Gd+ y la puntuación en la EDSS. También se recogieron los efectos adversos durante la administración de la primera dosis de fingolimod y los efectos adversos de interés de intensidad moderada o grave durante el tratamiento con fingolimod, a discreción del investigador.

Análisis estadístico

La tasa anualizada de brotes (TAB), el porcentaje de pacientes sin lesiones en T₁ Gd+ y el porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o aumentadas en T₂ se estimó de manera anual durante el primer, el segundo y el tercer año de tratamiento (dato no acumulado: 0-12 meses, 12-24 meses y 24-36 meses, respectivamente). El 11% ($n = 15$) de los pacientes del grupo posnatalizumab que habían sido tratados durante menos de seis meses con el fármaco (media: $3,2 \pm 1,5$ meses) antes de ser tratados con fin-

Tabla I. Características demográficas y clínicas de la población.

	Post-TME primera línea inyectables (n = 284)	Posnatalizumab (n = 139)	Naïve (n = 19)	Total (n = 442)
Edad media (años) ^a	41,1 ± 9,3	41,9 ± 8,9	35,1 ± 7,5	41,1 ± 9,2
Sexo (femenino)	203 (71,5%)	93 (66,9%)	13 (68,4%)	309 (69,9%)
Tiempo medio desde el diagnóstico (años) ^b	8,6 ± 6,0	10,5 ± 5,5	1,0 ± 1,8	8,9 ± 6,0
Número medio de brotes	0-12 meses pre-fingolimod ^b	1,3 ± 0,9	0,5 ± 0,8	2,1 ± 0,7
	0-24 meses pre-fingolimod ^b	1,9 ± 1,2	0,9 ± 1,2	2,5 ± 1,3
Puntuación mediana en la EDSS basal (rango intercuartílico) ^a	3,0 (2,0-4,0)	3,5 (2,0-4,5)	2,5 (1,0-3,5)	3,0 ± 2,0
Número basal medio de lesiones en T ₁ captantes de gadolinio ^b	1,4 ± 2,7	0,6 ± 1,9	2,3 ± 3,2	1,2 ± 2,6
Número de tratamientos previos	Media ^b	1,9 ± 1,2	2,9 ± 1,0	0 ± 0
	0 tratamientos	0	0	19 (100%)
	1 tratamiento	141 (49,7%)	4 (2,9%)	0
	2 tratamientos	77 (27,1%)	54 (38,9%)	0
	≥ 3 tratamientos	66 (23,2%)	81 (58,3%)	0
Motivo del inicio/cambio a fingolimod ^b	Ineficacia del tratamiento previo	242 (85,2%)	13 (9,4%)	0
	Evolución rápida	0	0	19 (100%)
	Retirada del natalizumab	14 (4,9%)	124 (89,2%)	0
	Otros	23 (8,1%)	1 (0,7%)	0
	No disponible	5 (1,8%)	1 (0,7%)	0
Tiempo medio en tratamiento con fingolimod (meses)	24,7 ± 8,9	26,3 ± 9,4	21,3 ± 10,3	25,2 ± 9,2

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; TME: tratamiento modificador de la enfermedad. ^ap < 0,05; ^bp < 0,0001.

Universitario Araba (F. Julián Villaverde, A. Álvarez de Arcaya Esquide). Principado de Asturias: Hospital Universitario Central de Asturias (J. Villafani Echazu, P. Oliva Nacarino), Hospital de San Agustín (J. Peña Martínez), Hospital Universitario de Cabueñes (D. Fernández Uría, D.M. Solar Sánchez, R. Suárez Moro). Región de Murcia: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (J. Meca Lallana, E. Carreón Guarnizo), Hospital Santa Lucía (J.A. Pérez Vicente).

Correspondencia:

Dr. Javier Mallada Frechín. Servicio de Neurología. Hospital General de Elda. Ctra. Elda-Sax, s/n. E-03600 Elda (Alicante).

E-mail:

jmalladaf@me.com

Financiación:

El apoyo financiero y material de esta investigación corrió a cargo de Novartis Farmacéutica S.A.

Conflicto de intereses:

J.R. y E.G. son empleados de Novartis Farmacéutica S.A.

Agradecimientos:

Andrew Shala (TFS Develop, España), por su asistencia en la redacción del manuscrito, y Verónica Alfonso (TFS Develop, España), por el soporte estadístico.

Aceptado tras revisión externa:

19.06.18.

Cómo citar este artículo:

Mallada-Frechín J, Meca-Lallana V, Barrero F, Martínez-Ginés ML, Marzo-Sola ME, Ricart J, et al. Efectividad y seguridad del fingolimod en la práctica clínica habitual en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en España: análisis intermedio del estudio MS NEXT. Rev Neurol 2018; 67: 157-67.

© 2018 Revista de Neurología

golimod fue excluido del análisis de la TAB. Se consideró progresión de la discapacidad el incremento de 1 o más puntos en la EDSS cuando ésta era inicialmente ≥ 1 punto, o de 1,5 o más puntos cuando la puntuación inicial era de 0. También se calculó el porcentaje de pacientes libres de actividad clínica (sin brote y sin progresión de la discapacidad), libres de actividad radiológica (sin lesiones en T₁ Gd+ y sin lesiones o aumentadas en T₂) y libres de enfermedad (pacientes libres de actividad clínica y de actividad radiológica) tras unos, dos y tres años de tratamiento (dato acumulado: 0-12 meses, 0-24 meses y 0-36 meses, respectivamente). Finalmente, se estimó la persistencia al tratamiento con fingolimod tras el primer año.

Todos los análisis se realizaron para el total de pacientes y según el último TME previo al fingolimod: TME de primera línea (interferón β -1 o acetato de glatiramer, grupo post-TME de primera línea inyectables), TME de segunda línea (grupo posnatalizumab) y naïve. El análisis del cambio en la TAB tras el inicio del tratamiento con fingolimod se analizó respecto a los 12 y 24 meses previos al inicio del tratamiento. El período previo al fingolimod incluyó el período de lavado del tratamiento previo. El análisis de la TAB también se realizó según el sexo, la edad en el inicio del tratamiento con fingolimod (≤ 40 años frente a > 40 años), la EDSS basal (≤ 3 frente a > 3), lesiones hipointensas en T₁ basales (presencia frente a ausencia) y lesiones en T₂ basales (< 9

Figura 1. Tasa anualizada de brotes (media) según el grupo de tratamiento previo y la población total. NS: no significativo; TME: tratamiento modificador de la enfermedad. * $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,05$.

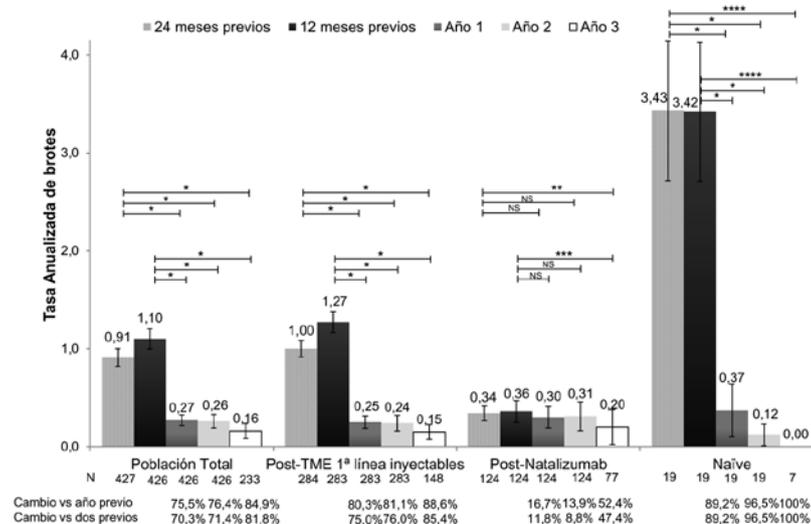
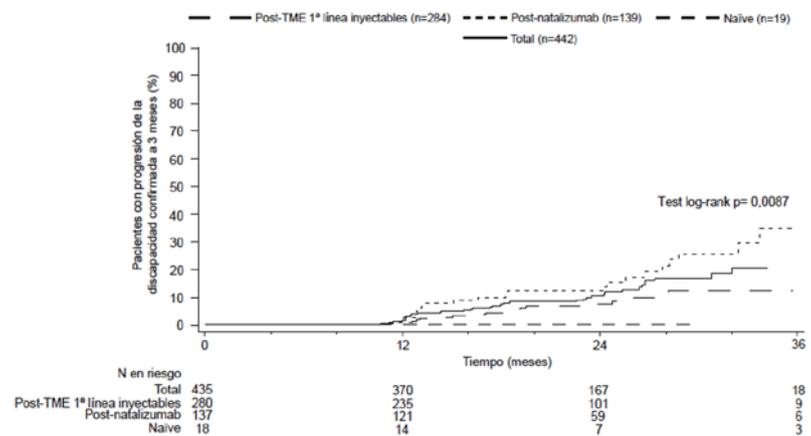


Figura 2. Función de supervivencia Kaplan-Meier de tiempo desde el inicio del fingolimod hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los tres meses. N: número de pacientes; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.



frente a 9-20 y frente a > 20). Las variables cualitativas y cuantitativas discretas se indicaron como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas continuas se expresaron como medias \pm desviación estándar o como medianas y rango intercuartílico (RI). Las variables cualitativas se compararon utilizando el test de chi al cuadrado o el test exacto de Fisher, mientras que las variables

continuas se analizaron mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (en el caso de tres grupos) o el test no paramétrico *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon (en el caso de dos grupos). La comparación de variables continuas pareadas se realizó mediante el test no paramétrico de los rangos con signos de Wilcoxon. El cambio porcentual en la TAB se calculó teniendo en cuenta solamente a los pacientes de los que se dispusiera información en ambos momentos del seguimiento. En el caso de encontrar diferencias entre los tres grupos, se realizaron comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni. El ‘tiempo hasta el primer brote’ y el ‘tiempo hasta la progresión de la discapacidad’ se calcularon mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, con comparación de subgrupos con el test *log-rank*.

Para todas las comparaciones se consideró un nivel de significación de 0,05. No se realizó sustitución de valores ausentes. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el programa SAS v. 9.4.

Resultados

Características demográficas y clínicas basales

Los subgrupos de pacientes presentaron diferencias en las características basales: los pacientes posnatalizumab presentaron un menor número medio de brotes en comparación con el resto de subgrupos ($0,5 \pm 0,8$ frente a $1,3 \pm 0,9$ y $2,1 \pm 0,7$ en los 12 meses previos al inicio del fingolimod; $0,9 \pm 1,2$ frente a $1,9 \pm 1,2$ y $2,5 \pm 1,3$ en los 24 meses previos; $p < 0,0001$ en ambos) y de lesiones en T_1 Gd+ ($0,6 \pm 1,9$ frente a $1,4 \pm 2,7$ y $2,3 \pm 3,2$; $p < 0,0001$) frente a los pacientes post-TME de primera línea inyectables y los pacientes *naïve*, así como una mediana de puntuación basal en la EDSS superior: 3,5 (RI: 2-4,5) frente a 3 (RI: 2-4) y 2,5 (RI 1-3,5); $p = 0,0135$. Asimismo, la media de edad de los pacientes *naïve* era inferior que la de los pacientes post-TME de primera línea inyectables y posnatalizumab ($35,1 \pm 7,5$ frente a $41,1 \pm 9,3$ y $41,9 \pm 8,9$; $p = 0,0117$) (Tabla I).

Brotos

En la población total, se observó una reducción significativa en la TAB durante el primer, el segundo y el tercer año de tratamiento respecto a los 12 y 24 meses previos al inicio del tratamiento con fingolimod ($p < 0,0001$). En concreto, se observó una reducción porcentual, respecto a los 12 meses previos, del 75%, 76% y 85% durante el primer, segundo y tercer año, respectivamente (Fig. 1). La re-

ducción de la TAB fue independiente del sexo, la edad al inicio del tratamiento con fingolimod, la EDSS basal, y las lesiones en T₁ Gd+ y T₂ basales (Tabla II). El análisis por grupos reveló que la TAB se redujo significativamente en los pacientes post-TME de primera línea inyectables y *naïve* durante el primer, el segundo y el tercer año, mientras que en los pacientes posnatalizumab no se observaron reducciones significativas durante el primer y el segundo año. Sin embargo, se observó una reducción durante el tercer año respecto a los 12 meses previos (Fig. 1).

Durante el período de seguimiento, el 35% de los pacientes presentó al menos un brote de la enfermedad, principalmente medular (31% de los casos) o motor (19%), de intensidad leve-moderada (94%). Debido a que únicamente el 35% de los pacientes presentó brote, la mediana de tiempo hasta el primer brote no se alcanzó. Tras un año de seguimiento, la probabilidad de pacientes libres de brote fue del 78%. Este porcentaje fue del 65% y 59% tras dos y tres años del inicio del tratamiento, respectivamente. En el análisis según el tratamiento previo, la mediana de tiempo hasta el primer brote tampoco se alcanzó en ningún grupo. No se observaron diferencias significativas entre grupos ($p = 0,2238$) (datos no mostrados).

Progresión de la discapacidad

En la población total no se observaron cambios significativos respecto a los 12 meses previos en la mediana de la puntuación de la EDSS tras uno, dos y tres años tras el inicio de tratamiento con fingolimod. Hasta la fecha de análisis intermedio, sólo el 8,8% de los pacientes presentó progresión de la discapacidad confirmada a los tres meses. En la población total, el porcentaje de pacientes libres de progresión de discapacidad confirmada a los tres meses fue del 99,3% tras un año del inicio del tratamiento con fingolimod, y del 91,2% y 79,6% tras dos y tres años, respectivamente (Fig. 2). De manera similar al análisis de los brotes antes mencionado, debido al bajo porcentaje de pacientes con progresión, no se alcanzó la mediana de tiempo hasta la progresión de discapacidad confirmada a los tres meses en ningún grupo. Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,0087$). Después de dos años desde el inicio del tratamiento, el porcentaje de pacientes libres de progresión de discapacidad confirmada a los tres meses fue del 93% en el grupo post-TME de primera línea inyectables, del 88% en el grupo posnatalizumab y del 100% en el grupo *naïve*.

Tabla II. Tasa anualizada de brotes según el sexo, la edad en el inicio de tratamiento, la EDSS y la carga lesional basal.

		Año previo	Año 1	Año 2	Año 3	
Sexo	Hombre	<i>n</i>	133	133	133	72
		Media ± DE	1,02 ± 1,03	0,22 ± 0,47 ^a	0,22 ± 0,73 ^a	0,24 ± 0,84 ^a
	Mujer	<i>n</i>	308	308	308	172
		Media ± DE	1,17 ± 1,11	0,31 ± 0,64 ^a	0,28 ± 0,73 ^a	0,12 ± 0,43 ^a
Edad	≤ 40 años	<i>n</i>	241	241	241	141
		Media ± DE	1,24 ± 1,20	0,34 ± 0,65 ^a	0,32 ± 0,85 ^a	0,14 ± 0,45 ^a
	> 40 años	<i>n</i>	200	200	200	103
		Media ± DE	0,98 ± 0,93	0,22 ± 0,51 ^a	0,20 ± 0,55 ^a	0,18 ± 0,73 ^a
EDSS basal	≤ 3	<i>n</i>	243	243	243	125
		Media ± DE	1,21 ± 1,14	0,26 ± 0,54 ^a	0,23 ± 0,68 ^a	0,09 ± 0,38 ^a
	> 3	<i>n</i>	197	197	197	118
		Media ± DE	1,03 ± 1,02	0,31 ± 0,65 ^a	0,31 ± 0,79 ^a	0,22 ± 0,73 ^a
Lesiones en T ₁ basales	Ausencia	<i>n</i>	160	160	160	85
		Media ± DE	0,85 ± 0,92	0,27 ± 0,56 ^a	0,28 ± 0,75 ^a	0,16 ± 0,72 ^a
	Presencia	<i>n</i>	120	120	120	59
		Media ± DE	1,56 ± 1,23	0,28 ± 0,61 ^a	0,22 ± 0,76 ^a	0,09 ± 0,35 ^a
Lesiones en T ₂ basales	< 9 lesiones	<i>n</i>	24	24	24	11
		Media ± DE	1,36 ± 1,21	0,38 ± 0,77 ^a	0,25 ± 0,44 ^b	0 ± 0 ^c
	9-20 lesiones	<i>n</i>	106	106	106	51
		Media ± DE	1,13 ± 0,94	0,24 ± 0,59 ^a	0,22 ± 0,79 ^a	0,09 ± 0,33 ^a
> 20 lesiones	<i>n</i>	140	140	140	78	
	Media ± DE	1,21 ± 1,23	0,28 ± 0,52 ^a	0,23 ± 0,74 ^a	0,15 ± 0,73 ^a	

DE: desviación estándar; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad. Comparación frente al año previo: ^a $p < 0,0001$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,01$.

Resultados de la resonancia magnética

Un total de 285 (65%) pacientes disponían de datos de RM basal (Tabla III). El 81%, 83% y 79% de los pacientes de la población total con RM disponibles no presentaron lesiones en T₁ Gd+ durante el primer, el segundo y el tercer año de tratamiento, respectivamente (Fig. 3). En la población total, el nú-

Figura 3. Pacientes libres de lesiones captantes de gadolinio en T₁ en los 12 meses previos y durante el primer, segundo y tercer año (dato no acumulado) del tratamiento con fingolimod. Porcentajes sobre el número total de pacientes con resonancias magnéticas disponibles. TME: tratamiento modificador de la enfermedad. ^b Sólo un paciente *naïve* con información en el año 3.

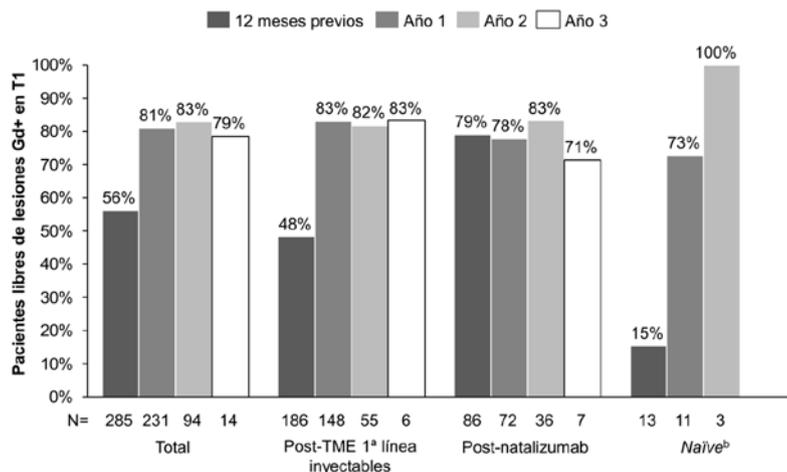
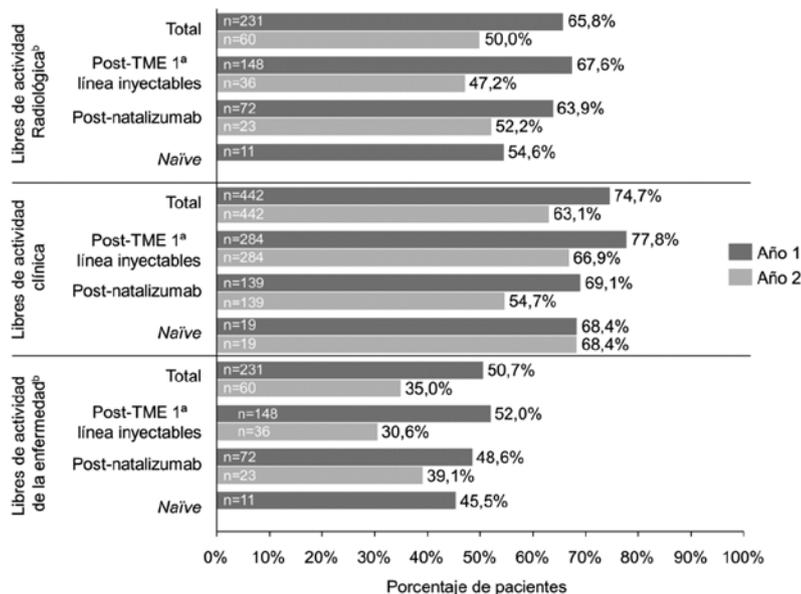


Figura 4. Pacientes libres de actividad radiológica, clínica o de la enfermedad tras un año y dos años (dato acumulado) desde el inicio del tratamiento con fingolimod. Porcentajes sobre el número total de pacientes con resonancias magnéticas disponibles. Sólo un paciente *naïve* con resonancias magnéticas en el año 2. El año 1 comprende el período entre 0 y 12 meses. El año 2 comprende el período entre 0 y 24 meses. TME: tratamiento modificador de la enfermedad.



mero medio de lesiones en T₁ Gd+ se redujo un 73% tras un año del inicio del tratamiento con fingolimod ($p < 0,0001$). Esta reducción fue del 72% ($p < 0,0001$)

en el post-TME de primera línea inyectable y del 89% ($p = 0,0002$) en el posnatalizumab. Sin embargo, no se observó una reducción en el grupo de pacientes *naïve* ($p = 0,375$). Asimismo, el 71% de los pacientes de la población total no presentó lesiones nuevas o aumentadas en T₂ en la RM durante el primer año del inicio del tratamiento, y este porcentaje fue del 66% durante el segundo año y del 64% durante el tercer año del tratamiento (datos no mostrados).

Pacientes libres de actividad

Tras un año desde el inicio del tratamiento con fingolimod, un 66% del total de los pacientes permaneció libre de actividad radiológica; un 75%, libre de actividad clínica, y un 51%, libre de actividad de la enfermedad (Fig. 4).

Seguridad

La primera dosis fue monitorizada durante una media de $6,3 \pm 2,0$ h y presentaron efectos adversos un total de seis pacientes (1,4%): cinco (1,8%) en el grupo post-TME de primera línea inyectables y uno (0,7%) en el grupo posnatalizumab (Tabla IV). Tras el inicio del tratamiento con fingolimod, 96 pacientes (22%) presentaron efectos adversos, principalmente elevación de las enzimas hepáticas ($n = 25$; 5,7%) e infecciones ($n = 18$; 4,1%) (Tabla IV).

Un 5,2% de los pacientes discontinuó temporalmente el tratamiento con fingolimod tras un año, principalmente por efectos adversos (Tabla V). Diecisiete pacientes (3,8%) abandonaron el tratamiento de manera permanente, y los principales motivos fueron la falta de efectividad ($n = 8$; 1,8%) y los efectos adversos ($n = 7$; 1,6%) (Tabla V).

Discusión

El presente estudio evaluó la efectividad y la seguridad del fingolimod en pacientes con EMRR y con al menos 12 meses de seguimiento en la práctica clínica habitual en España. Otro objetivo fue describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con EMRR que inician tratamiento con fingolimod. Respecto a estas últimas, los resultados muestran que, en la práctica clínica, el tratamiento con fingolimod comienza más tardíamente que en los ensayos clínicos, con una edad de los pacientes casi cinco años superior a la de los estudios pivota- les de fingolimod [12,14]. En general, la mayoría de los resultados de las variables clinicorradiológicas

Tabla III. Resultados de la resonancia magnética en el inicio del tratamiento con fingolimod (basal) y en los años 1, 2 y 3 tras iniciar el tratamiento con fingolimod

	RM disponible	Lesiones en T ₁ Gd+		Lesiones en T ₂					
		n	n ^a	Media ± DE	Nuevas/aumentadas frente a basales ^a	< 9 lesiones ^b	9-20 lesiones ^b	> 20 lesiones ^b	No disponible ^b
Basal	Post-TME de 1.ª línea inyectables (n = 284)	186 (65,5%)	93 (50,0%)	1,4 ± 2,7	–	17 (9,1%)	73 (39,3%)	93 (50,0%)	3 (1,6%)
	Posnatalizumab (n = 139)	86 (61,9%)	18 (20,9%)	0,6 ± 1,9	–	5 (5,8%)	29 (33,7%)	42 (48,8%)	10 (11,6%)
	Naïve (n = 19)	13 (68,4%)	9 (69,2%)	2,3 ± 3,2	–	2 (15,4%)	4 (30,8%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)
	Total (n = 442)	285 (64,5%)	120 (42,1%)	1,2 ± 2,6	–	24 (8,4%)	106 (37,2%)	140 (49,1%)	15 (5,3%)
Año 1	Post-TME de 1.ª línea inyectables (n = 284)	148 (52,1%)	20 (13,5%)	0,4 ± 1,4	39 (26,4%)	4 (10,3%)	18 (46,2%)	16 (41,0%)	1 (2,6%)
	Posnatalizumab (n = 139)	72 (51,8%)	13 (18,1%)	0,2 ± 0,6	19 (26,4%)	0	8 (42,1%)	9 (47,4%)	2 (10,5%)
	Naïve (n = 19)	11 (57,9%)	3 (27,3%)	0,6 ± 1,0	5 (45,5%)	2 (40,0%)	0	1 (20,0%)	2 (40,0%)
	Total (n = 442)	231 (52,3%)	36 (15,6%)	0,4 ± 1,2	63 (27,3%)	6 (9,5%)	26 (41,3%)	26 (41,3%)	5 (7,9%)
Año 2	Post-TME de 1.ª línea inyectables (n = 284)	55 (19,4%)	6 (10,9%)	0,1 ± 0,4	23 (41,8%)	5 (21,7%)	7 (30,4%)	11 (47,8%)	0
	Posnatalizumab (n = 139)	36 (25,9%)	5 (13,9%)	0,4 ± 1,4	6 (16,7%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	2 (33,3%)	0
	Naïve (n = 19)	3 (15,8%)	0	0 ± 0	1 (33,3%)	0	0	1 (100%)	0
	Total (n = 442)	94 (21,3%)	11 (11,7%)	0,3 ± 0,9	30 (31,9%)	6 (20,0%)	10 (33,3%)	14 (46,7%)	0
Año 3	Post-TME de 1.ª línea inyectables (n = 284)	6 (2,1%)	1 (16,7%)	1,0 ± 2,5	1 (16,7%)	0	0	1 (100%)	0
	Posnatalizumab (n = 139)	7 (5,0%)	2 (28,6%)	0,4 ± 0,8	3 (42,9%)	0	0	3 (100%)	0
	Naïve (n = 19)	1 (5,3%)	0	0 ± 0	1 (100%)	1 (100%)	0	0	0
	Total (n = 442)	14 (3,2%)	3 (21,4%)	0,6 ± 1,7	5 (35,7%)	1 (20,0%)	0	4 (80,0%)	0

DE: desviación estándar; Gd+: captante de gadolinio; RM: resonancia magnética; TME: tratamiento modificador de la enfermedad. ^a Porcentajes respecto al número de pacientes con datos de RM disponibles; ^b Años 1, 2 y 3: porcentajes respecto al número de pacientes con lesiones en T₂ nuevas/aumentadas frente a basales.

del presente estudio fueron comparables a los obtenidos en el brazo de fingolimod 0,5 mg/día de los ensayos clínicos a 12 meses TRANSFORMS [14] y a 24 meses FREEDOMS [12]. El valor medio de la TAB de la muestra analizada fue ligeramente mayor a la comunicada en los estudios pivotaes: 0,27 (IC 95%: 0,21-0,32) frente a 0,16 (IC 95%: 0,12-0,21) tras 12 meses y 0,26 (IC 95%: 0,19-0,32) frente a 0,18 (IC 95%: 0,15-0,22) tras 24 meses. Las diferencias entre los resultados de nuestro estudio y los ensayos pivotaes se deben posiblemente a variaciones en las poblaciones analizadas: pacientes con distinta edad y EDSS basal, y diferente número de tratamientos

previos, entre otras variables. Los datos de este estudio complementan la información obtenida en los ensayos clínicos realizados con fingolimod.

La reducción significativa de la TAB en los pacientes previamente tratados con natalizumab durante el tercer año de seguimiento no era previsible, ya que solo el 9% de los pacientes de este grupo cambió a fingolimod por la falta de efectividad. Este resultado podría deberse a que la TAB basal del grupo posnatalizumab fue ligeramente mayor que la comunicada en estudios observacionales. En estudios en España e Italia se observó que, después de un año de tratamiento con natalizumab, los pacien-

Tabla IV. Efectos adversos durante el tratamiento con fingolimod (un mismo paciente pudo presentar más de un efecto adverso).

	Post-TME de 1.ª línea inyectables (n = 284)	Posnatalizumab (n = 139)	Naïve (n = 19)	Total (n = 442)
Pacientes con efectos adversos tras la primera dosis de fingolimod	5 (1,8%)	1 (0,7%)	0	6 (1,4%)
Bradycardia sintomática	1 (0,4%)	0	0	1 (0,2%)
Bloqueo auriculoventricular	2 (0,7%)	0	0	2 (0,5%)
Cansancio	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Astenia	1 (0,4%)	0	0	1 (0,2%)
Náuseas	1 (0,4%)	0	0	1 (0,2%)
Pacientes con efectos adversos tras iniciar el tratamiento con fingolimod	58 (20,4%)	34 (24,5%)	4 (21,1%)	96 (21,7%)
Infecciones	8 (2,8%)	10 (7,2%)	0	18 (4,1%)
Hipersensibilidad	1 (0,4%)	0	0	1 (0,2%)
Linfopenia (< 200 células/ μ L)	10 (3,5%)	4 (2,9%)	1 (5,3%)	15 (3,4%)
Elevación de las enzimas hepáticas	16 (5,6%)	6 (4,3%)	3 (15,8%)	25 (5,7%)
Edema macular	1 (0,4%)	2 (1,4%)	0	3 (0,7%)
Embarazo	0	1 (0,7%)	0	1 (0,2%)
Otros	28 (9,9%)	17 (12,2%)	1 (5,3%)	46 (10,4%)

TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

tes alcanzaron una TAB de 0,25 y 0,26, respectivamente [29,30]. En el análisis del año previo se incluyó el período de lavado entre el natalizumab y el fingolimod, que en nuestra muestra ha sido de 5,4 meses de media, lo que podría explicar el aumento en el valor de la TAB basal en este grupo de pacientes respecto al valor descrito en la bibliografía. Estudios previos han comunicado una relación entre el tiempo de lavado y el efecto rebote en pacientes posnatalizumab [31,32]. Debido a que no existe un protocolo estandarizado en la práctica clínica habitual del lavado cuando se realiza el cambio de terapia entre estos fármacos, es de esperar que algunos pacientes hayan sufrido brotes durante el período de lavado. Consecuentemente, esto llevaría a la sobreestimación del valor de la TAB basal en el grupo posnatalizumab. Adicionalmente, teniendo en cuenta que la RM basal debía realizarse en los tres meses previos al inicio del tratamiento con fingolimod, la mayoría de las RM basales del grupo posnatalizumab se realizaron durante el período de lavado, lo que explicaría el elevado número de lesiones en T₁ Gd+. En el análisis de los resultados finales del

estudio MS NEXT no se tendrá en cuenta el tiempo de lavado y se analizarán sólo los últimos 12 meses en tratamiento con natalizumab. Los resultados finales, que se llevarán a cabo con un mayor número de pacientes posnatalizumab, ayudarán a corroborar la disminución en la TAB en el tercer año de tratamiento con fingolimod, ya que este resultado se puede deber al bajo número de pacientes analizados.

Los resultados de las variables clinicoradiológicas en el grupo de pacientes *naïve* tendieron a ser mejores que los descritos para los pacientes de los grupos post-TME de primera línea inyectables y posnatalizumab. Estos resultados podrían deberse probablemente a las características basales de este grupo de pacientes. Sin embargo, sería necesario realizar estudios con una población mayor para analizar si hay diferencias en la efectividad entre los pacientes *naïve* de inicio agresivo de la enfermedad y los pacientes tratados con fingolimod en segunda línea.

Respecto a otros estudios de práctica clínica, observamos que nuestros resultados de efectividad serían comparables a los obtenidos con otras cohortes de pacientes de otros países, validando los resultados obtenidos. Los datos recientemente publicados del análisis intermedio a 36 meses del estudio observacional prospectivo PANGAEA [22], llevado a cabo en Alemania en 3.951 pacientes, mostraron resultados de efectividad similares a los 12 meses: un 71% de reducción de la TAB, un 68% de pacientes libres de brotes y un 61% de pacientes libres de actividad clínica. De igual manera, los resultados del registro GILENYA [23], que incluyó a 477 pacientes con EMRR tratados con fingolimod (26% posnatalizumab) y con una tasa de abandonos del 4%, mostraron una efectividad tras 24 meses similar: un 79% de pacientes libres de brotes y un 64% de pacientes libres de actividad clínica.

En España, dos estudios recientes llevados a cabo en Valencia [18,19] evaluaron la efectividad y la seguridad del fingolimod en la práctica clínica. En estos dos estudios, la reducción de la TAB tras un año de tratamiento se sitúa en el 72% y 87%, respectivamente. Los resultados del presente estudio están dentro de lo esperado, dado que la reducción de la TAB se sitúa entre ambos valores (75,5%). Además, tanto en el presente estudio como en el de Alcalá-Vicente et al, esta reducción de la TAB se mantiene estable durante el segundo año de seguimiento. En referencia a los pacientes libres de progresión de la discapacidad, tras el primer año de tratamiento con fingolimod, el porcentaje fue superior en el presente estudio (99,3%) que el obtenido en el estu-

dio de Pato-Pato et al en el mismo período de tratamiento (91%), y también superior (91,2%) que el del estudio valenciano después de dos años con fingolimod (88,5%).

Asimismo, se observaron resultados similares de efectividad en la cohorte francesa de 234 pacientes con esclerosis múltiple (el 85%, subtipo remitente recurrente) analizada por Nerrant et al [24]. La TAB basal fue de 1,21, y se redujo hasta 0,29 tras una media de 21,8 meses (rango: 1 día a 72 meses) en tratamiento con fingolimod (reducción del 76%), y con un 43% de pacientes que alcanzaron la no evidencia de actividad de la enfermedad. Por el contrario, la tasa de discontinuación en este estudio fue del 25%, superior a la observada en el presente estudio. El estudio observacional prospectivo llevado a cabo en Italia por Totaro et al [25] incluyó a 142 pacientes con EMRR tratados con fingolimod durante una media de 15 meses (rango: 1-33 meses). En este estudio, aproximadamente el 20% de los pacientes recibió natalizumab antes de recibir fingolimod. El 88% de pacientes permaneció libre de brotes, y la reducción en la TAB tras 12 meses fue del 90,4%. El porcentaje de pacientes libres de nuevas lesiones en T₁ Gd+ (82%) y de enfermedad (42% a los 24 meses) fue similar al observado en este estudio, con una tasa de abandono superior (9,1%). Finalmente, la cohorte de 122 pacientes con EMRR tratados con fingolimod durante una media de 19 meses (rango: 1-48 meses) en el Líbano [26] incluyó un 12% de pacientes *naïve*. Los resultados de efectividad publicados fueron similares a los aquí comunicados, con una reducción en la TAB del 75% (de 1,16 a 0,29), un 77% de pacientes libres de brotes, un 80% de pacientes libres de progresión de la discapacidad y un 45% de pacientes libres de actividad de la enfermedad. De nuevo se observó un porcentaje superior de pacientes (29%) que abandonó de forma permanente.

Adicionalmente, no se encontraron hallazgos de seguridad relevantes ni inesperados, y se observaron tasas de efectos adversos coherentes con lo observado en los ensayos clínicos aleatorizados [12, 14], sus extensiones [33] y otros estudios de práctica clínica, lo que refuerza el buen perfil de seguridad de fingolimod.

Los resultados del presente estudio se han de interpretar con cautela por la posible introducción de sesgos no contemplados debido a su diseño observacional y retrospectivo. Además, los datos radiológicos obtenidos podrían estar limitados por la ausencia de un protocolo y un calendario estándar de adquisición de imágenes por RM.

Los estudios postautorización proporcionan información muy valiosa acerca de la efectividad y la

Tabla V. Abandono del fingolimod tras el primer año de tratamiento.

	Post-TME de 1.ª línea inyectables (n = 284)	Posnatalizumab (n = 139)	Naïve (n = 19)	Total (n = 442)
Abandono	22 (7,8%)	14 (10,1%)	2 (10,5%)	38 (8,6%)
Temporal	16 (5,6%)	6 (4,3%)	1 (5,3%)	23 (5,2%)
Embarazo	1 (0,4%)	0	0	1 (0,2%)
Efectos adversos	11 (3,9%)	3 (2,2%)	1 (5,3%)	15 (3,4%)
Decisión del paciente	2 (0,8%)	1 (0,7%)	0	3 (0,7%)
Otros	2 (0,7%) ^a	2 (1,4%) ^b	0	4 (0,9%)
Permanente	8 (2,8%)	7 (5,0%)	2 (10,6%)	17 (3,9%)
Falta de efectividad	1 (0,4%)	6 (4,3%) ^c	1 (5,3%)	8 (1,8%) ^c
Efectos adversos	5 (1,8%)	1 (0,7%)	1 (5,3%)	7 (1,6%)
Otros	2 (0,7%) ^d	0	0	2 (0,5%)

TME: tratamiento modificador de la enfermedad. ^a Cáncer papilar de tiroides (n = 1) y herpes zóster cutáneo (n = 1); ^b Carcinoma de cérvix (n = 1) y linfopenia (n = 1); ^c Un paciente indicó falta de efectividad y decisión del paciente como motivos; ^d Carcinoma neuroendocrino de Merkel (n = 1) y cambio de residencia (n = 1).

seguridad de los tratamientos en la práctica clínica, ampliando el espectro de población tratada en los ensayos clínicos. La generación y el análisis de los datos de efectividad y seguridad de los tratamientos en práctica clínica real está ganando cada vez mayor relevancia en las distintas etapas del ciclo de vida de un fármaco, y son un requisito demandado por las autoridades reguladoras para hacer una valoración del beneficio/riesgo real de los distintos tratamientos y para ayudar a los clínicos a la hora de llevar a cabo la toma de decisiones terapéuticas adecuadas en su práctica clínica. Los resultados finales de este estudio se publicarán próximamente, lo que permitirá tener una información más exhaustiva.

En conclusión, los pacientes tratados a largo plazo con fingolimod en la práctica clínica española muestran una mejoría en la TAB independiente de sus características clínicas y demográficas. Además, se observó una reducción en la progresión confirmada de la discapacidad. Más de la mitad de los pacientes permaneció libre de actividad de la enfermedad tras un año de seguimiento, con unas tasas reducidas de abandonos y de efectos adversos.

Bibliografía

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372: 1502-17.
2. Goldenberg M. Multiple sclerosis review. P T 2012; 37: 175-84.

3. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 91-101.
4. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69: 759-77.
5. García-Merino JA, Sánchez AJ. Mecanismos básicos de acción del fingolimod en relación con la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2012; 55: 31-7.
6. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. The direct effects of fingolimod in the central nervous system: implications for relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2016; 30: 135-47.
7. Di Menna L, Molinaro G, Di Nuzzo L, Riozzi B, Zappulla C, Pozzilli C, et al. Fingolimod protects cultured cortical neurons against excitotoxic death. *Pharmacol Res* 2013; 67: 1-9.
8. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1173-82.
9. Miron VE, Hall JA, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. Cyclical and dose-dependent responses of adult human mature oligodendrocytes to fingolimod. *Am J Pathol* 2008; 173: 1143-52.
10. Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, Jarjour AA, Soliven B, Kennedy TE, et al. Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. *Am J Pathol* 2010; 176: 2682-94.
11. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2013; 13: 138.
12. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
13. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545-56.
14. 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: 402-15.
15. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, et al.; TRANSFORMS Study Group. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 468-75.
16. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582-91.
17. Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 327-32.
18. Alcalá-Vicente C, Pérez-Miralles FC, Gascón-Giménez F, Boscá-Blasco I, Navarré-Gimeno A, Coret-Ferrer F, et al. Tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente con fingolimod en la práctica clínica habitual. *Rev Neurol* 2017; 64: 445-53.
19. Pato-Pato A, Midaglia L, Costa-Arpin E, Rodríguez-Regal A, Puy-Núñez A, Rodríguez-Rodríguez M, et al. Fingolimod: efectividad y seguridad en la práctica clínica habitual. Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en Galicia. *Rev Neurol* 2016; 63 (Supl 1): S13-8.
20. Bianco A, Patanella AK, Nociti V, Marti A, Frisullo G, Plantone D, et al. Second-line therapy with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical practice: the effect of previous exposure to natalizumab. *Eur Neurol* 2015; 73: 57-65.
21. Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, Benedetti MD. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur Neurol* 2014; 72: 173-80.
22. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C, et al. 36 months Pangaea: a 5-year non-interventional study of safety, efficacy and pharmacoeconomic data for fingolimod patients in daily clinical practice. *Value Health* 2015; 18: A749.
23. Meca-Lallana J, Muñoz D, Oreja-Guevara C, Olascoaga J, Meca V, Pato A, et al. Registro español de pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod (registro GILENYA): seguridad y efectividad tras tres años de registro [abstract]. LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología; Valencia, 2015. URL: <http://posters.sen.es/wp-content/uploads/2015/11/6327.pdf>. [03.03.2016].
24. Nerrant E, Labauge P, Brochet B, Thouvenot E, Ouallet JC, Ayrignac X, et al. Efficacy and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a retrospective French cohort [abstract]. ECTRIMS Online Library 2015. URL: <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116205/undefined>. [02.03.2016].
25. Totaro R, Di Carmine C, Costantino G, Fantozzi R, Bellantonio P, Fuiani A, et al. Fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a prospective observational multicenter postmarketing study. *Mult Scler Int* 2015; 2015: e763418.
26. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamim H, Khoury SJ. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: the experience of an academic center in the Middle East. *J Neuroimmunol* 2015; 289: 93-7.
27. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
29. Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, Izquierdo G, Pérez JL, Montalban X. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. *J Neurol* 2012; 259: 1814-23.
30. Sangalli F, Moiola L, Bucello S, Annovazzi P, Rizzo A, Radaelli M, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *Neurol Sci* 2011; 31 (Suppl 3): S299-302.
31. Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, Realmuto S, Malucchi S, Berchiolla P, et al. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): a retrospective study from two Italian MS centers. *Neurol Ther* 2015; 4: 147-57.
32. Clares RH, Torres RC, Carreon E, Andreu E, Llana JML, Fernández JM. Risk of rebound in multiple sclerosis after a switch from natalizumab to fingolimod. Early onset versus delayed onset [abstract]. *Neurology* 2015; 84 (Suppl 14): S3.291.
33. Kappos L, Cohen J, Collins W, De Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 494-504.

Efficacy and safety of fingolimod in routine clinical practice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Spain: an intermediate analysis of the MS NEXT study

Introduction. Fingolimod is a disease modifying therapies, which has showed clinical efficacy and an acceptable safety profile in clinical trials with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients.

Aim. To assess fingolimod effectiveness and safety in patients with RRMS in clinical practice.

Patients and methods. We present an interim analysis (July 2015) of MS NEXT, an observational, retrospective and multicenter study. 442 patients were included (mean age: 41 ± 9 years; median baseline EDSS: 3.0; 70% female; 284 previously treated with first-line disease modifying therapies, 139 with natalizumab and 19 without a previous treatment; mean fingolimod treatment duration: 25 ± 9 months) treated with fingolimod from November 2011 and with at least 12 months follow-up. 56 neurology-unit Spanish hospitals enrolled patients. Basal clinical and demographic data were recorded. Relapses, EDSS scores and radiological activity were recorded at baseline and annually. Adverse events were also recorded during the follow-up period.

Results. After two years of follow-up: annual relapse rates decreased by 76%, the proportion of relapse-free patients was 67%, of disability progression-free patients confirmed at 3 months was 91%, of relapse and disability progression-free patients was 63%, of radiological activity-free patients was 50%, and the proportion of relapse, disability progression and radiological activity-free patients was 35%. Only 3.9% of patients discontinued fingolimod permanently during the first year of treatment.

Conclusions. In this interim analysis, most of patients treated with fingolimod in clinical practice had a controlled clinical disease activity, stable disability progression and high persistency.

Key words. Annual relapse rate. Clinical practice. Disability. Effectiveness. Fingolimod. Relapsing-remitting multiple sclerosis. Safety.