

# Fingolimod para la esclerosis múltiple

## *Fingolimod for multiple sclerosis*

**Jose Luis Bustos Sánchez, Martín Germán Ayala García**

### **RESUMEN**

El fingolimod fue la primera terapia oral para la Esclerosis Múltiple (EM) aprobada en el mundo, como agente modificador de la enfermedad en la forma recurrente remitente (EMRR). Es un profármaco inmunosupresor que muestra una estrecha homología estructural con la esfingosina. La aprobación de su uso tiene soporte científico en los ensayos clínicos colaborativos TRANSFORMS Y FREEDOMS. Los efectos adversos graves reportados durante los estudios, en más de dos pacientes fueron carcinoma basocelular, bradicardia dentro de las primeras seis horas de administración, infección del tracto respiratorio inferior y dos pacientes fallecidos: por encefalitis herpética una, el otro por el virus varicela zóster. Existe riesgo en 0.3% de los casos, de desarrollar edema macular. **PALABRAS CLAVES:** Esclerosis Múltiple, Esfingosina, Enfermedades Desmielinizantes, Inmunosupresión, Recaída (DeCS).

*(Jose Luis Bustos Sánchez, Martín Germán Ayala García. Fingolimod para la esclerosis múltiple. Acta Neurol Colomb 2013;29:266-273).*

### **SUMMARY**

Fingolimod was the first oral therapy for Multiple Sclerosis approved worldwide as a disease-modifying treatment for the relapsing-remitting form. It is an immunosuppressant prodrug, homologue with sphingosine. The approval for its application has scientific support in two collaborative clinical trials: TRANSFORMS and FREEDOMS. Serious side effects reported during these studies (in more than two patients) were basal cell carcinoma, bradycardia within the first six hours of administration and lower respiratory tract infection. Two patients died: one of them with herpetic encephalitis and the other one of a varicella zoster infection. There is 0.3% risk of developing macular edema.

**KEY WORDS:** Demyelinating, Autoimmune Disease, Immunosuppression, Multiple Sclerosis, Recurrent (MeSH).

*(Jose Luis Bustos Sánchez, Martín Germán Ayala García. Fingolimod for multiple sclerosis. Acta Neurol Colomb 2013;29:266-273).*

### **INTRODUCCIÓN**

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente a 2.500.000 personas en todo el mundo, con tasas de prevalencia mundial entre 5-80 por 100,000 habitantes en promedio, que descienden a 1-30 casos por 100,000 habitantes en Latinoamérica. La mayoría de pacientes

(85% de los casos) presentan inicio de forma recurrente remitente (EMRR) (1-4), y una proporción minoritaria con la variante primaria progresiva (5). La razón de afectación femenino: masculino puede ser hasta de 7:1 (6).

Su patogenia aún no se comprende totalmente, produce una afectación multifocal del sistema ner-

Recibido: 16/06/13. Revisado: 30/03/13. Aceptado: 11/09/13.

**Jose Luis Bustos Sánchez.** Neurólogo. Instituto de Neurociencias de Boyacá, E.S.E Hospital San Rafael de Tunja. Profesor Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia y Universidad de Boyacá. Grupo de Investigación en Neurociencias U.P.T.C. **Martín Germán Ayala García.** Neurólogo. Instituto de Neurociencias de Boyacá, ESE Hospital San Rafael de Tunja.

Correspondencia: jose.bustos@uptc.edu.co

**Revisión**

vioso central (SNC), con inflamación perivenular, desmielinización, transección axonal, degeneración neuronal y gliosis, con compromiso de la sustancia blanca y gris (7,8). Con un tiempo promedio de 25 años de progresión, los procesos de reparación del SNC fallan y la neurodegeneración progresiva e irreversible da lugar a la discapacidad (9,10).

Esta entidad siempre será centro de atención para los neurólogos en virtud del alto grado de discapacidad que la acompaña, los elevados costos directos e indirectos que genera en los sistemas de salud (11,12) y el constante esfuerzo en conseguir un fármaco que controle de mejor manera esta patología.

Hasta la introducción del fingolimod, sólo se contaba con opciones terapéuticas de administración parenteral (intramuscular, intravenosa o subcutánea) (13-17); este fármaco se convirtió en la primera terapia oral que ha demostrado utilidad como modificador de la enfermedad. En algunos países ha sido aprobado como una opción de primera línea de manejo, en otros como segunda línea (18,19).

Por lo anterior es necesario conocer esta nueva molécula con la finalidad de permitir al paciente con EM y a su médico tratante elegir el tratamiento más adecuado dentro del espectro de opciones terapéuticas, y también, poder situar en los próximos años al fingolimod de mejor manera en las líneas de tratamiento en virtud del conocimiento que de él se tenga.

## RECEPTOR S1P, SISTEMA INMUNE Y ESCLEROSIS MULTIPLE

La EM es una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos migran desde los nódulos linfáticos a la circulación, cruzan la barrera hematoencefálica y de manera agresiva reconocen como antígenos estructuras de la mielina, produciendo inflamación, desmielinización, lesión neuroaxonal, astrogliosis y por último neurodegeneración (20).

La respuesta inmune adaptativa, requiere recirculación de los linfocitos T y B desde los nódulos linfáticos a los diferentes tejidos en busca de antígenos. La migración de los linfocitos desde los nódulos linfáticos hacia la circulación depende del acople de un receptor ubicado en la superficie del linfocito (S1P<sub>1</sub>, asociado al sistema de proteína G) y su ligando la esfingosina (S1P) (21). Dicha migración depende

de la diferencia de concentración de S1P del sitio de menor al de mayor concentración (mayor en suero y menor en nódulos linfáticos).

El receptor S1P expresa 5 subtipos que se reconocen en diferentes grupos celulares de todo el organismo incluidas las células del SNC. Los linfocitos T y B en reposo expresan principalmente el receptor S1P<sub>1</sub> y bajos niveles de S1P<sub>3</sub> y S1P<sub>4</sub> (22).

## FINGOLIMOD

El fingolimod, también denominado FTY720, se dio a conocer en 1994, a partir de un extenso programa de derivación química desde la miriocina que fue un potente inmunosupresor aislado del hongo *Isaria Sinclairii* (23). Sus primeros usos correspondieron a estudios de inmunosupresión en trasplante renal, con resultados que desestimaron su uso por su bajo poder inmunosupresor respecto a otros fármacos disponibles. Sin embargo, su mecanismo de acción generó interés en una línea de investigación en EM (24,25), donde los estudios permitieron su aprobación y lo convirtieron en el primer fármaco oral disponible para esta patología además con un mecanismo de acción diferente del de los fármacos hasta entonces disponibles.

El fingolimod no tiene actividad farmacológica, requiere una fosforilación para convertirse en su molécula activa, fingolimod fosfato, que es análogo de la esfingosina-1-fosfato (S1P); se une a los receptores S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub> y S1P<sub>4</sub> de los linfocitos, además atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para unirse a los receptores S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub>, y S1P<sub>5</sub> que se encuentran en las células neurales del SNC.

## MECANISMO DE ACCION

En la EM el fingolimod actúa sobre el sistema inmunitario, uniéndose al receptor S1P<sub>1</sub> en los linfocitos, haciendo que dicho receptor se internalice y posteriormente sea degradado, es decir, actúa como un antagonista funcional de este receptor (26). Este hecho da lugar a una retención selectiva de los linfocitos en los ganglios linfáticos (órganos linfáticos secundarios).

Para entenderlo mejor, los receptores S1P<sub>1</sub> en los linfocitos regulan su salida de los ganglios linfáticos

a la circulación. Durante la inmunovigilancia, los linfocitos T nativos (naïve) (Tn) y B circulan a través de los ganglios linfáticos en busca de antígenos extraños. Un gradiente de concentración de S1P entre los ganglios linfáticos y los fluidos corporales regula este proceso mediante la interacción entre la S1P y su receptor S1P<sub>1</sub> expresado en los linfocitos. Cuando se encuentra con un antígeno en los ganglios linfáticos, la expresión de S1P<sub>1</sub> en los linfocitos se regula a la baja temporalmente, de tal manera que los linfocitos no pueden responder al gradiente de S1P y por lo tanto no pueden salir de los ganglios linfáticos. Tras la activación y expansión clonal de los linfocitos, la expresión de S1P<sub>1</sub> en la superficie de los linfocitos experimenta una regulación al alza, permitiendo que las células respondan al gradiente de S1P y salgan de los ganglios linfáticos al vencer las señales de permanencia en los órganos linfáticos secundarios mediada por el receptor CCR7 que se expresa en las células Tn, T de memoria central (Tcm) y B pero que se regulan a la baja en las células diferenciadas de memoria efectora (Tem). Por lo tanto, la modulación del S1P<sub>1</sub> por parte del fingolimod da lugar a la retención selectiva en los ganglios linfáticos de las células Tn y Tcm circulantes que expresan el CCR7, preservando las Tem que no expresan CCR7. Esto lleva a que en los pacientes con este tratamiento haya una redistribución de los linfocitos, al reducirse drásticamente los niveles de células Tn y Tcm que circulan en la periferia en relación con las células Tem que también se encuentran circulando en la periferia. Dicha redistribución reduce la infiltración de los linfocitos autorreactivos en el SNC donde estarían implicados en la inflamación y en el daño del tejido nervioso (21,22).

Por ser altamente lipofílico el fingolimod cruza la barrera hematoencefálica. Los estudios en animales y los experimentos *in vitro* indican que puede tener efectos beneficiosos en la esclerosis múltiple mediante su interacción con los receptores de S1P en las células neurales. Esta afirmación se desprende, por ejemplo, de los modelos de encefalomielitis autoinmune experimental donde el fingolimod redujo el deterioro motor y normalizó las respuestas electrofisiológicas neurales. Además, restableció la integridad de la barrera hematoencefálica (27-29). Lo anterior, lleva a considerar que el fingolimod puede limitar la desmielinización y restablecer la función de las células neurales, planteamiento que necesita

confirmarse en los ensayos clínicos de los pacientes con esclerosis múltiple (30-32).

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El fingolimod posee una alta biodisponibilidad oral, cercana al 93%, con una absorción lenta de 12-16 horas, el consumo de alimentos no afecta su absorción. Se une a las proteínas en un 99%, es un profármaco que para ser transformado en su molécula activa fingolimodfosfato, requiere ser metabolizado por la esfingosina cinasa y esta misma lo defosforila luego a fingolimod para ser irreversiblemente metabolizado por las enzimas de la citocromo P450 a productos del ácido carboxílico que son inactivos, y que posteriormente se excretan por la orina.

El fingolimod produce una reducción considerable de la concentración de linfocitos en sangre, llevándolos a cerca del 30% de la concentración previa al tratamiento, sin embargo, esto no causa linfadenopatía puesto que los linfocitos en sangre representan solamente el 2% de los linfocitos en todo el cuerpo (33,34).

## ESTUDIOS DE FASE III

La aprobación del uso clínico de fingolimod en EM, se derivó de dos estudios de fase III, el primero llamado TRANSFORMS (por sus siglas en inglés: Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-remitting MS) (35) y FREEDOMS (por sus siglas en inglés: FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS) (36).

**Transforms.** Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos de pacientes con EMRR según los criterios revisados de McDonald y una puntuación de la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) de 0-5,5- estos pacientes debían haber presentado al menos dos recidivas durante los dos años previos o al menos una recidiva en el año anterior a la aleatorización. El estudio comparó la eficacia de fingolimod 0,5 mg administrado por vía oral una vez al día y fingolimod 1,25 mg contra interferón  $\beta$ -1 $\alpha$  30  $\mu$ g a la semana por vía intramuscular. La

variable principal fue la tasa anualizada de recidivas (TAR) que se definió como el número de recidivas confirmadas durante 12 meses.

Las características poblacionales fueron similares en los grupos del estudio con una mediana de edad de 36 años, mediana de duración de la enfermedad de 6 años, mediana de puntuación EDSS de 2,0 y un 55-59% de todos los grupos de tratamiento había recibido terapia modificadora de la enfermedad (TEM).

El fingolimod redujo la TAR en comparación con el interferón  $\beta$ -1 $\alpha$  IM después de 1 año (0,16 Vs 0,33;  $p < 0,001$ ), es decir, la reducción relativa en la TAR fue del 52%. A un año 83% de las personas tratadas con fingolimod se mantuvieron libres de recidivas, comparados con 69% en el grupo de interferón ( $p < 0,001$ ).

El fingolimod, también redujo significativamente el número de lesiones nuevas en T2 ( $2,6 \pm 5,5$  con interferón vs.  $1,6 \pm 3,2$  con fingolimod;  $p = 0,002$ ) o de lesiones realizadas con gadolinio ( $0,51 \pm 1,86$  con interferón vs.  $0,23 \pm 0,97$  con fingolimod;  $p < 0,001$ ). De igual manera se redujo la tasa de pérdida de volumen cerebral en 1 año ( $-0,31 \pm 0,65$  con fingolimod vs.  $-0,45 \pm 0,73$  con interferón;  $p < 0,001$ ).

## RESULTADOS DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Los pacientes asignados al fingolimod en el estudio principal de 1 año se mantuvieron un año más, aquellos asignados a interferón  $\beta$ -1 $\alpha$  IM se les cambió a fingolimod, sin período de lavado; 86% de la muestra concluyó el tiempo de seguimiento hasta el mes 24. Los pacientes cambiados a fingolimod presentaron una reducción significativa en la TAR (0,31 en los cambiados de interferón vs. 0,22 con fingolimod mantenido;  $p = 0,049$ ). En este mismo grupo, el número medio de lesiones nuevas o con nuevo crecimiento en T2 se redujo (2,1 en los meses 0 al 12 vs. 0,7 en los meses 13 al 24;  $p < 0,001$ ), así como el número medio de lesiones realizadas con gadolinio (0,5 en los meses 0 al 12 Vs 0,1 en los meses 13 al 24;  $p < 0,002$ ). Los pacientes que se mantuvieron con fingolimod los 24 meses en forma continua presentaron una reducción significativa de la TAR en comparación con los pacientes cambiados a interferón al inicio del segundo año (0,33 en

los cambiados de interferón vs. 0,18 con fingolimod mantenido;  $p < 0,001$ ) (37,38).

**Freedoms.** Fue un estudio de 24 meses de duración, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con pacientes con EMRR según los criterios revisados de McDonald, entre 18 y 55 años, con una EDSS entre 0 y 5,5 y que hubieran tenido al menos una recidiva en el año previo o al menos dos en los dos años previos. En este estudio, la eficacia del fingolimod 0,5mg administrados por vía oral una vez al día y fingolimod 1,25mg se comparó con placebo. La variable principal fue la TAR y la secundaria fue el tiempo en la progresión de la discapacidad.

81% de la población del estudio completó el seguimiento de dos años. Las características basales fueron similares entre los tres grupos del estudio: la edad media fue de 37 años, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 6,7 años, la mediana de la puntuación EDSS fue de 2,0, 40-43% de los pacientes de todos los grupos de tratamiento había recibido TME previo. A 24 meses de terapia, la TAR fue significativamente menor con el fingolimod (0,18 para fingolimod 0,5mg, 0,18 para fingolimod 1,25mg vs. 0,40 para placebo,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones).

El fingolimod a cualquiera de las dosis comparadas prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión de la discapacidad comparada con placebo, confirmándose la discapacidad después de 3 (17.7% con placebo (IC95% 13,9 – 21,4) vs. 24,1% con fingolimod 0,5mg (IC95% 19,8 – 28,3%)) o de 6 meses.

El número de lesiones nuevas y con nuevo crecimiento en T2 se redujo significativamente con el fingolimod ( $2,5 \pm 7,2$  con fingolimod 0,5mg vs.  $9,8 \pm 13,2$  con placebo;  $p < 0,001$ ), lo mismo sucedió con las lesiones realizadas con gadolinio ( $0,2 \pm 0,8$  con fingolimod 0,5 mg vs.  $1,1 \pm 2,4$  con placebo;  $p < 0,001$ ) y con la reducción en la pérdida de volumen evaluada esta última a 6,12 y 24 meses y confirmada en el estudio de extensión FREEDOMS II (39).

## EFFECTOS ADVERSOS

Hasta noviembre de 2010 había al menos 4000 pacientes con EM tratados con fingolimod, par-

tiendo de los estudios de fase II y fase III incluidas sus extensiones, número con un incremento exponencial a la fecha, según la página oficial del medicamento (40), sólo en Estados Unidos ya existen 30583 tratados. La proporción de pacientes que reportó algún evento adverso fue similar entre los diferentes grupos (incluidos los pacientes asignados a placebo), tanto en el estudio FREEDOMS (93-94%) como en el estudio TRANSFFORMS (86-92%).

Específicamente hablando de la dosis aprobada para el tratamiento de pacientes con EM de fingolimod 0,5mg, los únicos eventos adversos graves que se notificaron en más de dos pacientes fueron: carcinoma basocelular, bradicardia, recidiva de EM e infección del tracto respiratorio inferior pero ninguno reportó diferencias significativas entre los grupos con fingolimod *vs.* placebo o interferón.

Respecto a los eventos adversos cardiovasculares el principal fue la bradicardia observada la mayoría de los casos dentro de las 6 horas luego de la administración de la primera dosis. Los bloqueos de I y II grado fueron infrecuentes. Estos efectos adversos cardiovasculares se atribuyen a la unión del fármaco a los receptores S1P en el tejido cardíaco que activa los canales GIRK en los miocitos auriculares e hiperpolariza las células reduciendo transitoriamente la excitabilidad de las mismas.

Las causas que comúnmente llevaron a la suspensión del tratamiento fueron la elevación de las transaminasas, leucopenia y linfopenia; en el estudio FREEDOMS 15%, menos de 5% y menos de 5% respectivamente, en el caso de TRANSFFORMS menos de 10% en todos los eventos.

A partir de los resultados obtenidos al usar fingolimod en trasplante renal, se monitorizó el riesgo de desarrollar edema macular. Se presentó entre 3 y 4 meses luego del inicio del tratamiento con fingolimod, en la dosis de 0,5mg. En todos los estudios este evento se presentó en 0.3 %, no todos fueron sintomáticos y se desconoce su causa.

En los pacientes asignados a fingolimod dentro de los estudios de fase II y III, ocurrieron dos muertes derivadas de infección por herpes virus que estaban recibiendo la dosis de 1,25mg (superior a la aprobada), una encefalitis herpética en un paciente en quien el inicio de terapia con aciclovir se retrasó 1 semana; otra infección primaria por varicela zóster se

produjo en un paciente que no había sido expuesto previamente a varicela y que estaba recibiendo corticoesteroide a dosis alta en forma concomitante para el tratamiento de un brote de EM.

No existen datos clínicos que avalen su uso en niños y en embarazo, de hecho existe un programa de seguimiento de los embarazos de madres en tratamiento con fingolimod que quedan en embarazo que está en curso en estos momentos (41). La recomendación en caso de desear embarazo es suspender fingolimod 2 meses antes del embarazo que es lo que tarda en eliminarse completamente el medicamento.

## RECOMENDACIONES DE USO

El fingolimod fue aprobado para el tratamiento de pacientes con EMRR por la Administración Estadounidense de drogas y alimentos (FDA) en septiembre de 2010 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en abril de 2011; en Colombia obtuvo su registro sanitario por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Octubre de 2011. Se presenta como cápsulas sólidas de 0.5 mg en caja por 28 unidades para administración por vía oral (42).

Existe un programa de seguimiento en Colombia (apoyado por el fabricante) que exige la realización de transaminasas, hemograma, electrocardiograma y la posibilidad de establecer los títulos de varicela zoster antes de iniciar el tratamiento, así como de administración de la vacuna en caso de requerirse. De igual manera durante la administración de la primera dosis se realiza monitorización electrocardiográfica (también se realiza electrocardiograma previo a su administración y 6 horas después) y de tensión arterial las primeras 6 horas. A los tres meses, se realiza valoración oftalmológica para descartar edema macular.

Para la FDA sus indicaciones se dirigen al manejo de pacientes con EMRR para reducir la frecuencia de las exacerbaciones y retrasar la acumulación de discapacidad clínica (43); en cambio, la EMA aclara que su uso en EMRR se dirige a los casos en los cuales la enfermedad es grave o de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón  $\beta$ .

Actualmente varios estudios sugieren que hay menos adherencia al tratamiento cuando se adminis-

tran agentes por vía parenteral en comparación con la vía oral, situación preocupante en EM, se estima que luego de 18 meses de seguimiento a pacientes, el riesgo de cambio de tratamiento o de descontinuación se acerca al 50% (44-46). Está demostrado que la disminución en el cumplimiento estricto tanto con la frecuencia de administración como con el número de dosis aplicadas por vía parenteral en ésta patología, se asocia a mayor progresión de la enfermedad (47, 48). Existen entonces claras ventajas para las medicaciones por vía oral como agentes modificadores de la enfermedad, comparadas con las administradas por vía parenteral, tanto para pacientes diagnosticados “*de novo*” como para aquellos en quienes se indica un cambio de la medicación inyectable por la de vía oral; particularmente en lo que tiene que ver con cumplimiento por parte del paciente, facilidad de acceso y transporte del fármaco, ausencia de dolor, de reacciones locales dérmicas o de lipoatrofia y comodidad en la administración, al no haber necesidad de implementación de programas de entrenamiento; todo lo cual se vería reflejado en menores índices de abandono del medicamento por parte del paciente (49). A la fecha se han aprobado tres medicaciones modificadoras de la enfermedad de uso oral para el tratamiento en EM por la FDA: fingolimod, teriflunomide y fumarato (39,50,51), las dos últimas de próxima introducción en Colombia.

Por último, es importante resaltar que ya existe un estudio descriptivo proveniente de Estados Unidos, presentado en el último congreso Europeo para tratamiento e investigación en esclerosis múltiple (ECTRIMS), donde se observó que el fingolimod ya se está utilizando como tratamiento de inicio, en un 13% de los casos de EMRR con una proporción menor de abandono por parte de los pacientes (estadísticamente significativa), comparada con cohortes de otras TEM (27.8% para fingolimod *vs.* 42.7% para los otros tratamientos) (52).

### Aclaración

Los autores niegan cualquier conflicto de interés.

Esta comunicación se fundamentó parcialmente en el trabajo final para obtener el título de Master en Neuroinmunología on line de la Universidad Autónoma de Barcelona del autor principal.

### Agradecimientos

A la doctora Mónica María Ospina Becerra (Neurofisióloga. Instituto de Neurociencias de Boyacá) por su revisión en la redacción del documento final.

### REFERENCIAS

1. COMPSTON A, COLES A. Multiple Sclerosis. *Lancet*. 2008; 372:1502-17.
2. TORO J, CARDENAS S, MARTINEZ CE, URRUTIA J, DIAZ C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013; 2:80-9.
3. NESSLER S, BRÜCK W. Advances in multiple sclerosis research in 2009. *J Neurol*. 2010; 257:1590-3.
4. World Health Organization. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008. 2008; 1-56.
5. WOLINSKY JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003; 206:145-52.
6. SAMUELS MA, ROPPER AH. Samuels's Manual of Neurologic Therapeutics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010:171-91.
7. FROHMAN EM, RACKE MK, RAINES CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006; 354:942-55.
8. PETERSON LK, FUJINAMI RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuropathol Immunol*. 2007; 184:37-44.
9. MCQUALTER JL, BERNARD CC. Multiple sclerosis: a battle between destruction and repair. *J Neurochem*. 2007; 100:295-306.
10. CHUN J, HARTUNG HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33:91-101.
11. RIECKMANN P. Socio-economic aspects of aspects of neuroimmunological diseases. *J Neurol*. 2008; 255:308.
12. ROSELLI D, ARIZA JD, ACOSTA T, RUEDA JD. Análisis de impacto presupuestal de la introducción de Fingolimod en el tratamiento de Esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2012; 28:4-10.
13. SANFORD M, LYSENG-WILLIAMSON KA. Subcutaneous recombinant interferon  $\beta$ -1a (Rebif $\circledR$ ): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Drugs*. 2011; 71:1865-91.
14. BETASERON [package insert]. Montville, NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. 2010.
15. COPAXONE [package insert]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA; February 2009.

16. TYSABRI [package insert]. South San Francisco, CA: Biogen Idec Inc; 2011.
17. NOVANTRONE [package insert]. Rockland, MA: Serono, Inc; May 2012.
18. US Food and Drug Administration (FDA) FDA approves first oral drug to reduce MS relapses [press release] Sep 22. 2010. [Accessed June 1, 2011]. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm226755.htm>.
19. European Medicines Agency (EMA) Assessment report: Gilenya. Doc Ref: EMA/108602/2011. February 17. 2011. [Accessed June 1, 2011]. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002202/WC500104529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf).
20. COSTANTINO CM, BAECHER-ALLAN C, HAFLER DA. Multiple sclerosis and regulatory T cells. *J Clin Immunol*. 2008; 28:697-706.
21. BRINKMANN V, DAVIS M, HEISE C, ALBERT R, COTTENS S, HOF R, ET AL. *J Biol Chem*. 2002; 277:21453-7.
22. COHEN J, CHUN J. Mechanism of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 69:759-77.
23. FUJITA T, INOUE K, YAMAMOTO S, IKUMOTO T, SASAKI S, TOYAMA R, ET AL. Fungal metabolites. Part 12. Potent immunosuppressant, 14-deoxomyriocin, (2S,3R,4R)-(E)-2amino-3,4-dihydroxy-2-hydroxymethylleicos-6-enoic acid and structure-activity relationships of myriocin derivatives. *J ANTIBIOTIC (TOKIO)*. 1994; 47:216-24.
24. KAPPOS L, ANTEL J, COMI G, MONTALBAN X, O'CONNOR P, POLMAN CH, ET AL. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 355:1124-40.
25. COMI G, O'CONNOR P, MONTALBAN X, ANTE J, RADUE EW, KARLSSON G, ET AL. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler*. 2010; 16:197-207.
26. MATLOUBIAN M, LO CG, CINAMON G, LESNESKI M, XU Y, BRINKMANN V, ALLENDE M, ET AL. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004; 427:355-60.
27. FOSTER CA, MECHTCHEVIKOVA D, STORCH MK, BALATONI B, HOWARD L, BORNANCIN F, ET AL. FTY720 rescue therapy in the dark agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis: expression of central nervous system genes and reversal of blood-brain barrier damage. *Brain Pathol*. 2009; 19:254-66.
28. BALATONI B, STORCH MK, SWOBODA EM, SCHÖNBORN V, KOZIEL A, LAMBROU G, ET AL. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res Bull*. 2007; 74:307-16.
29. ROSSI S, CAVASINNI F, DE CHIARA V ET AL. Fingolimod protects synaptic transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. Abstract P595. *Mult Scler*. 2009; 15:S178.
30. BRINKMANN V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol*. 2009; 158:1173-82.
31. ROSSI S, DE CHIARA V, MOTTA C, ET AL. Fingolimod treatment prevents the clinical, synaptic and dendritic abnormalities of experimental autoimmune encephalomyelitis (P880). *Mult Scler*. 2010; 16; S309-S310.
32. ANTHONY DC, SIBSON NR, LEPPERT D, PIANI MEIER D. Fingolimod (FTY720) therapy reduces demyelination and microglial activation in a focal delayed-type hypersensitivity model of multiple sclerosis during the remission phase (P814). *Mult Scler*. 2010; 16:S283-S284.
33. DAVID O, KOVARIK J, SCHMOUDER R. Clinical pharmacokinetics of fingolimod. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51:15-28.
34. FRANCIS G, KAPPOS L, O'CONNOR P ET AL. Lymphocytes and fingolimod – temporal pattern and relationship with infections. 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2010 Gothenburg, Sweden.
35. COHEN J, BARKHOF F, COMI G, HARTUNG HP, KHATRI BO, MONTALBAN X, ET AL. Oral Fingolimod or intramuscular interferon for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:402-15.
36. KAPPOS L, RADUE EW, O'CONNOR P, POLMAN C, HOHLFELD R, CALABRESE P, ET AL. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:287-401.
37. HARTUNG HP, COMI G, BARKHOF F, ET AL. Sustained benefit of continuous therapy with fingolimod compared with switching to fingolimod after 1 year of treatment with interferon  $\beta$ -1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of TRANSFORMS 2 year extension study. *Mult Scler*. 2010; 16:S282.
38. COHEN J, MONTALBAN X, PELLETIER J, ET AL. Efficacy and safety of fingolimod in patients switched from intramuscular interferon  $\beta$ -1a: results from the TRANSFORMS extension study. ECTRIMS: 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2010. Gothenburg, Sweden.
39. COHEN J, RADUE EW, BARKHOF, ET AL. Fingolimod-effect on brain atrophy and clinical/MRI correlations in three phase 3 studies—TRANSFORMS, FREEDOMS and FREEDOMS II. Platform presentation at: 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2013. San Diego, USA. Presentation S51.006.

- 
40. <https://www.gilenya.com/>
41. <https://www.gilenyapregnancyregistry.com/>
42. Novartis Pharmaceutical Corporation. Prescribing information. Available at: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf>. Accessed June 1, 2011.
43. FREEDMAN MS. Approach to initiating and switching disease modifying therapies: use of newer and older agents, 7HC.012. 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2013. San Diego, USA.
44. STEINER JF, PROCHAZKA AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50:105-16.
45. REYNOLDS MW, REEJIS S, SEAMAN CH, KITTY RAJAGOPALAN. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Current Medical Research & Opinion*. 2010; 26:663-74.
46. RICH SR, COLEMAN IC, COOK R, HUM DS, JOHNSON B, MAVES T, ET AL. Stepped- care approach to treating MS: a managed care treatment algorithm. *J Manag Care Pharm*. 2004; 10:S26-32.
47. CLERICI M, BAEBERO P, CONTESSA G, FERRERO C, DURELLI L. Adherence to interferon  $\beta$  treatment and results of therapy switching. *J Neurol Sci*. 2007; 259:104-8.
48. TREMLETT H, VAN DER MEI I, PITTA F, BIZZARD L, PALEY G, TAYLOR B, ET AL. Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: contrasting factors affect stopping drug and missing doses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:565-76.
49. MOSES H. Therapy of multiple sclerosis, 8SM.006. 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2013. San Diego, USA.
50. O'CONNOR P, WOLINSKY JS, CONFAVREUX C, COMI G, KAPPOS L, OLSSON TP, ET AL. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365:1293-303.
51. FOX J, MILLER D, PHILLIPS J, HUTCHINSON M, HAVRDOVA E, KITA M, ET AL. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367:1087-97.
52. AGASHIVALA N, ET AL. Time to discontinuation for Fingolimod and other first-line disease modifying therapies, abstract P717. ECTRIMS 27th Congress 2012. Lyon, France.