

FINGOLIMOD

Dossier scientifico

Fingolimod (conosciuto anche come FTY720), primo trattamento orale approvato per la sclerosi multipla, è il capostipite di una nuova classe di farmaci che agiscono sul sistema immunitario: i modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR).

Il suo meccanismo d'azione permette di ridurre l'attacco del sistema immunitario al Sistema Nervoso Centrale (SNC), sequestrando alcuni globuli bianchi (linfociti) nei linfonodi. Ciò impedisce ai linfociti di raggiungere il SNC, dove potrebbero attaccare le guaine di mielina che proteggono le fibre nervose, riducendo così il danno infiammatorio. Il sequestro dei globuli bianchi è reversibile alla sospensione del trattamento con fingolimod.

In data 22 novembre 2011 il farmaco Gylenia® è stato approvato in Italia con pubblicazione del corrispondente provvedimento sulla Gazzetta Ufficiale n. 272 ciò fa seguito alla precedente approvazione da parte della Commissione Europea avvenuta in data 17 marzo 2011.

Che cosa è fingolimod (Gilenya®)?

Fingolimod (FTY720) è il primo dei trattamenti modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR). Appartiene ad una recente classe di farmaci con un nuovo meccanismo d'azione, che permette di ridurre l'attacco del sistema immunitario al Sistema Nervoso Centrale (SNC) "sequestrando" alcuni globuli bianchi (linfociti) nei linfonodi. La sua azione impedisce ai linfociti di raggiungere il SNC e di attaccare le guaine di mielina che proteggono le fibre nervose, riducendo così il danno infiammatorio. Il sequestro dei globuli bianchi è reversibile alla sospensione del trattamento con fingolimod.

Come si assume?

Fingolimod è disponibile in capsule, viene assunto per bocca una volta al giorno, sia lontano sia durante i pasti.

È approvato in Italia?

Sì, il 22 novembre 2011 sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (n. 272) è stata pubblicata l'approvazione del farmaco e la decisione dell'Agenzia Italiana del Farmaco di rendere il Gilenya® (fingolimod): "Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (centri sclerosi multipla)".

Per quali forme di sclerosi multipla è approvato?

È stato approvato per la sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta (coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed

adeguato, normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi;

oppure

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

Le persone che assumono questo farmaco devono eseguire esami o visite particolari?

Le valutazioni pre trattamento includono:

- emocromo completo e valutazione degli enzimi epatici;
- test di gravidanza che deve essere negativo per poter iniziare il trattamento;
- visita oculistica (per le categorie a rischio di sviluppare edema maculare, ovvero i persone con storia di uveite o con diabete mellito);
- visita cardiologica (per le persone con cardiopatia o malattia cardiovascolare significativa);
- dosaggio degli anticorpi anti-virus varicella zoster (VZV), per le persone che non hanno avuto la varicella o non hanno eseguito la vaccinazione con VZV; per coloro che risultassero negativi dovrebbe essere presa in considerazione la vaccinazione prima di iniziare il trattamento.

Che cosa prevede il monitoraggio dopo la somministrazione del farmaco?

Per tutte le persone che iniziano il trattamento con fingolimod è previsto il seguente monitoraggio cardiovascolare durante le prime 6 ore dopo la somministrazione della prima dose:

- ECG a 12 derivazioni all'inizio e dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose;
- monitoraggio elettrocardiografico (ECG) continuo per 6 ore;
- la misurazione della pressione arteriosa e della frequenza del battito cardiaco ogni ora durante tale periodo di osservazione.

Durante la terapia con fingolimod il medico dovrà monitorare gli enzimi epatici a scadenza regolare (dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio del trattamento e in seguito periodicamente) e prescrivere una visita oculistica da eseguire 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con fingolimod.

Quali sono gli effetti collaterali potenziali di fingolimod?

I più comuni effetti collaterali sono cefalea, incremento degli enzimi epatici, diarrea, mal di schiena e tosse. Altri effetti correlati a fingolimod comprendono riduzione della frequenza cardiaca e blocco atrio-ventricolare (eventi transitori e generalmente asintomatici, che possono comparire all'inizio del trattamento), lieve aumento della pressione arteriosa, edema maculare e lieve broncocostrizione.

Per quanto tempo una persona può assumere fingolimod?

Ad oggi, non vi è alcun limite di tempo specificato per l'utilizzo.

Il fingolimod può avere affetti negativi su una possibile gravidanza?

Le donne con SM che assumono fingolimod devono essere informate dei possibili gravi rischi corsi dal feto in caso di gravidanza durante il trattamento con fingolimod e della necessità di utilizzare un efficace metodo contraccettivo che deve essere protratto fino a due mesi dopo il termine del trattamento. Prima di iniziare la terapia con fingolimod le donne potenzialmente fertili devono effettuare un test di gravidanza che deve risultare negativo. I dati sull'utilizzo di fingolimod in donne gravide sono limitati e non permettono, per ora, di elaborare una conclusione definitiva circa i rischi per il feto. Alla luce dei dati preclinici fingolimod è stato inserito nell'elenco *Pregnancy Category C* della FDA (Food and Drug Administration), tale categoria comprende farmaci i cui studi su animali hanno rilevato effetti avversi sul feto (teratogeni, embriotossici), ma non vi sono studi controllati in donne gravide oppure non sono stati convalidati studi nelle donne e negli animali. I farmaci possono essere dati solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto. Per le donne in trattamento con fingolimod che rimangono gravide è prevista la compilazione del *Registro delle Gravidanze* per raccogliere prospettivamente i dati sulle madri e sui bambini nati da pazienti in terapia con fingolimod. Il registro non è obbligatorio, ma su base volontaria, e richiede il consenso informato da parte della paziente. Se una donna inizia una gravidanza mentre sta assumendo fingolimod, si raccomanda l'interruzione del trattamento.

È possibile allattare durante il trattamento con fingolimod?

Fingolimod è escreto nel latte materno di animali trattati durante l'allattamento a concentrazioni 2-3 volte superiori a quelle rilevate nel plasma della madre. L'indicazione dell'Agenzia Europea del Farmaco esclude la possibilità di allattare per madri in trattamento con fingolimod ed è raccomandata l'astensione dall'allattamento al seno fino a 2 mesi dopo il termine del trattamento a causa delle potenziali reazioni avverse gravi a fingolimod nei bambini allattati al seno.

Il fingolimod può alterare la fertilità maschile?

Gli studi preclinici indicano che fingolimod non è responsabile di alterazioni nella morfologia spermatica animale o di effetti genotossici. Deve inoltre essere considerato

che l'esposizione alla molecola da parte del partner di una persona trattata con fingolimod è migliaia di volte inferiore a quella della persona stessa (studi in animali). È molto improbabile che tale rischio esista anche nell'uomo. Dai dati preclinici non emerge una diminuzione della fertilità maschile correlata a fingolimod.

CONTROINDICAZIONI ALL'USO

Il 6 novembre 2017 AIFA ha pubblicato una nota informativa in accordo con EMA, con cui sono state rafforzate le avvertenze contro l'uso di Gilenya in persone con disturbi cardiaci pregressi.

Attualmente il farmaco è controindicato nelle seguenti condizioni:

- persone con infarto del miocardio, angina pectoris instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca scompensata (che richiede un trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) nei precedenti 6 mesi;
- persone con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento con medicinali antiaritmici di classe Ia (es.: chinidina, procainamide, disopiramide) e classe III (bloccanti del canale del potassio, es.: amiodarone, sotalolo, ibutilide, dofetilide);
- persone con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;
- persone con un intervallo QTc basale ≥ 500 millisecondi.

EVENTI AVVERSI

Il programma di studi clinici per la registrazione di fingolimod ha reso disponibili dati su decine di migliaia di persone in trattamento con il farmaco.

L'incidenza generale di eventi avversi seri e di eventi avversi che hanno causato l'interruzione del trattamento è risultata simile nel gruppo trattato con fingolimod 0.5 mg/die rispetto a quanto osservato con interferone beta 1b i. m. e placebo.

Gli eventi avversi più comuni in tutti gli studi sono stati cefalea e rinofaringite. Il tasso d'infezione, incluse le infezioni gravi, è risultato sovrapponibile nei gruppi fingolimod, placebo e interferone beta 1a i.m.

Gli eventi avversi correlati a fingolimod includono inoltre riduzione transitoria della frequenza cardiaca (bradicardia) generalmente asintomatica e dose-dipendente, blocco di conduzione atrioventricolare transitorio e raro, lieve aumento della pressione arteriosa,

edema maculare reversibile dopo interruzione del trattamento, aumento degli enzimi epatici asintomatico e reversibile.

Bradiparitmia

L'inizio del trattamento con fingolimod determina una transitoria diminuzione della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione. Negli studi clinici in persone con sclerosi multipla, la massima diminuzione nella frequenza cardiaca è stata osservata 4-5 ore dopo l'inizio del trattamento. La frequenza cardiaca è ritornata ai valori basali entro 1 mese di trattamento continuativo. La bradicardia è stata generalmente asintomatica, ma alcuni pazienti hanno manifestato sintomi da lievi a moderati, compresi capogiri, fatica e/o palpitazioni, che si sono risolti entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento

Edema maculare

Negli studi clinici l'edema maculare si è verificato nello 0,4% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di 0.5 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con la dose più alta (1.25 mg). La maggior parte dei casi si è verificata entro i primi 3-4 mesi di terapia. Alcuni pazienti hanno riferito offuscamento della vista e diminuzione dell'acutezza visiva; altri soggetti sono risultati asintomatici e la diagnosi è stata effettuata durante una visita oftalmologica di routine. Generalmente l'edema maculare è migliorato o si è risolto spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod.

Infezioni

Negli studi clinici in persone con sclerosi multipla, il tasso generale di infezioni (72%) e di infezioni gravi (2%) riportato con la dose di 0,5 mg è risultato simile a quello osservato con il placebo. Tuttavia le infezioni delle basse vie respiratorie, principalmente bronchiti e, in misura minore, polmoniti, sono risultate più frequenti nei pazienti trattati con fingolimod.

Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva

In data 29 agosto 2013 la Food and Drug Administration (FDA) Americana ha comunicato di aver iniziato una valutazione sulla segnalazione di un caso di LMP (leucoencefalopatia multifocale progressiva) che si sarebbe verificato in una persona che assumeva fingolimod.

In data 19 febbraio 2015 viene reso noto un nuovo caso di LMP in una persona in trattamento con Gilenya da oltre 4 anni. La condizione di LMP è stata diagnosticata tramite esecuzione di risonanza magnetica e successivamente con il risultato positivo per il JC virus da un campione di liquor cerebrospinale.

In data 9 giugno 2015 l'azienda farmaceutica ha confermato di aver ricevuto la segnalazione di un secondo caso di LMP in una persona con SM che assumeva il Gilenya.

Secondo quanto affermato dall'azienda la persona era in trattamento da fine 2012, ed è stato successivamente ricoverato in ospedale. L'azienda ha ovviamente proceduto alla segnalazione alla Food and Drug Administration (FDA) e altre autorità sanitarie.

Erano stati segnalati in precedenza due altri casi di LMP, il più recente è stato segnalato nel mese di febbraio 2015 e ha coinvolto una persona con SM. Mentre il primo caso di LMP, segnalato nell'agosto 2013 non aveva la SM ma bensì la Neuromielite Ottica.

In data 18 dicembre 2015 l'Agencia Europea del Farmaco ha emesso un comunicato con nuove raccomandazioni per diminuire il rischio di sviluppare la LMP. In particolare si raccomanda una valutazione tramite risonanza magnetica prima e durante il trattamento con il farmaco, per permettere una precoce identificazione dei segni e dei sintomi che potrebbero essere collegati alla LMP. Inoltre nel caso in cui si sospetti una LMP, la risonanza andrà effettuata immediatamente ed il trattamento con il farmaco sospeso, fino a quando non si sia eventualmente esclusa la LMP.

22 novembre 2018: la Food and Drug Administration ha rilasciato una comunicazione sul fingolimod dove si evidenzia come le persone che sospendono il trattamento potrebbero avere una attività di malattia più grave nel periodo immediatamente successivo alla sospensione del farmaco.

La preoccupazione non riguarda l'efficacia o la sicurezza del farmaco per coloro che lo stanno usando, ma sottolinea la necessità di una maggiore attenzione per le persone che potrebbero sospendere il trattamento in corso.

RICERCA SU FINGOLIMOD

Studio FREEDOMS. Durato 2 anni, ha coinvolto 1272 persone con SM recidivante remittente. Con fingolimod, il tasso di ricadute è risultato ridotto del 54% per la dose minore e del 60% per la dose più alta rispetto al placebo. La progressione della disabilità, misurata dopo 24 mesi di trattamento con le scale cliniche tra cui la EDSS e la MSCF (Multiple Sclerosis Functional Composite) dopo 24 mesi di trattamento, è risultata ridotta con entrambi i dosaggi, a confronto con il placebo. Fingolimod si è dimostrato in grado di ridurre anche l'attività di malattia misurata con Risonanza Magnetica (numero di nuove lesioni in T1 captanti gadolinio e numero di lesioni in T2 nuove o aumentate di volume) e la progressione dell'atrofia cerebrale.

Studio TRANSFORMS. Ha coinvolto 1292 persone con SM recidivante remittente, ha confrontato due dosi differenti di fingolimod (0.5 mg o 1.25 mg) con Avonex® (interferone beta-1a) somministrato al dosaggio standard monosettimanale. Entrambe le dosi del fingolimod sono state in grado di ridurre il tasso di ricaduta e l'attività infiammatoria della malattia misurata con Risonanza Magnetica. Inoltre, l'estensione del secondo anno di

studio ha dimostrato che nelle persone precedentemente trattate con Avonex® il passaggio a fingolimod a 0.5 mg ha determinato un'ulteriore riduzione del 29% del tasso di ricaduta e una riduzione dell'attività infiammatoria di malattia fino all'80%. Anche l'atrofia risultava ulteriormente ridotta a seguito del passaggio da Avonex® a fingolimod.

I risultati di FREEDOMS e TRANSFORMS sono stati pubblicati nel febbraio 2010 sulla rivista *The New England Journal of Medicine*.

Studio INFORMS. Ha verificato l'efficacia e la sicurezza del fingolimod rispetto al placebo in persone con sclerosi multipla primariamente progressiva. I dati pubblicati sulla rivista *The Lancet* (2016 Jan 27. pii: S0140-6736(15)01314-8) hanno evidenziato come la terapia non ha rallentato la progressione della disabilità in persone con SM primariamente progressiva rispetto al placebo.

BIBLIOGRAFIA

- Kappos L. et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* Sept 14 2006; 355; 11: 1124-1140.
- Cohen J. et al. Oral fingolimod vs. Intramuscular Interferon in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, Vol.362 No.5, Feb 4, 2010 .
- Kappos L., et al. Placebo-Controlled Study of Oral fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, Vol.362 No.5, Feb 4, 2010.
- Brinkmann V. Fingolimod in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *British Journal of Pharmacology*, 158(5):1173-1182, 2009.
- Chun J., Hartung H.P. Mechanism of Action of Oral fingolimod in Multiple Sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 33:91-101, 2010.
- Hartung HP et al. Sustained benefit of continuous therapy with oral fingolimod 0.5 mg or 1.25 mg as compared to switching to fingolimod after one year of treatment with interferon-beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the TRANSFORMS study. *Mult Scler* 2010; 16: S282
- O'Connor P., Comi G., Montalban X., et al. Oral fingolimod in multiple sclerosis: Two-year results of a phase II extension study. *Neurology*, 72(1):73-79, 2009.
- Comi G., O'Connor P., Montalban X., et al. Phase II study of oral fingolimod in multiple sclerosis: 3-year results. *Multiple Sclerosis*; 16(2):197-207, 2010.

- *Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol. 10(6):520-529, 2011*
- *Radue E., de Vera A. Burtin P. et al. Fingolimod (FTY720) reduces brain volume loss in relapsing-remitting multiple sclerosis beyond its antiinflammatory activity: results from FREEDOMS . American Academy of Neurology 63rd Annual Meeting Honolulu Hawaii 9-16 April 2011*
- *Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. Annals of Neurology 69(5): 759-777, 2011*
- *Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, Jarjour AA, Soliven B, Kennedy TE, Antel JP. Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. Am J Pathol. 2010 Jun;176(6):2682-94. Epub 2010 Apr 22.*

IL PROCESSO DI SVILUPPO E APPROVAZIONE DEI FARMACI

Per far sì che un nuovo farmaco o una terapia divengano di uso generale, è necessario un rigoroso iter di sperimentazione. Si tratta di esperimenti programmati, che hanno lo scopo di valutare il trattamento più appropriato di pazienti affetti da una determinata condizione.

Tale iter è rappresentato da una serie di passaggi obbligatori: ovvero gli stadi successivi che compongono la sperimentazione clinica e permettono di affrontare e risolvere incognite riguardanti la sicurezza (tossicità, tollerabilità), la posologia (dose e via di somministrazione) e, l'utilità clinica, inclusi i vantaggi rispetto ad eventuali farmaci già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche, del nuovo farmaco.

Si parla di studi clinici di fase I, II e III, definiti studi preregistrativi. Questi vengono utilizzati per richiedere alle autorità competenti la registrazione del nuovo farmaco, ossia l'autorizzazione alla commercializzazione ed alla prescrizione, o l'autorizzazione all'utilizzo per nuove indicazioni terapeutiche se il farmaco è già in commercio.

L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.



FASE I. Il primo passo nella sperimentazione di un nuovo farmaco è quello di determinare la sicurezza di singole dosi singole in un piccolo numero di volontari sani. Questa fase aiuta i ricercatori a capire alcuni aspetti su come funziona il farmaco in questione e si stabilisce anche il dosaggio da utilizzare successivamente.

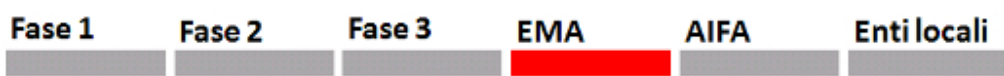


FASE II. Se il trattamento risulta essere sicuro, iniziano studi per determinare l'efficacia del farmaco nel persone con la condizione da trattare. Questi studi possono durare diversi mesi o anni e coinvolgere un numero maggiore di persone. Lo studio potrà essere:

- a) controllato: il farmaco viene confrontato con un trattamento standard o placebo;
- b) doppio cieco: né i ricercatori né i partecipanti sanno quale trattamento sono ricezione;
- c) randomizzato: i partecipanti sono assegnati in modo casuale a ricevere un trattamento attivo o placebo.



FASE III. Se un farmaco mostra efficacia, viene condotto uno studio più ampio. Questi studi clinici possono essere condotti in diversi centri (multicentrici) e in diversi Paesi, e possono durare diversi anni. Tali studi consentono ai ricercatori di valutare con maggiore precisione il potenziale del nuovo farmaco in una più ampia gamma di persone e confrontarlo con i trattamenti esistenti.



Autorizzazione EMA (European Medicines Agency). I dati di tutte le fasi precedenti e i risultati degli studi clinici vengono presentati all'autorità di regolamentazione competente. Se le autorità decidono che il nuovo farmaco è efficace, sicuro e incontra gli standard di qualità, viene rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio o di licenza.



Autorizzazione AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Successivamente all'autorizzazione

da parte dell'EMA, l'Agenzia Italiana del farmaco opera le sue valutazioni fornendo le indicazioni specifiche per l'utilizzo di quel determinato farmaco.

Fase 1 **Fase 2** **Fase 3** **EMA** **AIFA** **Enti locali**



Enti locali. L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.