

Maggio 2012



Assessorato Politiche per la Salute

Servizio Politiche del Farmaco
Responsabile:
Dott.ssa Luisa Martelli

Servizio Presidi Ospedalieri
Responsabile:
Dott. Eugenio Di Ruscio

**INDICAZIONI PER EROGAZIONE DEL
FINGOLIMOD
PRESSO I CENTRI SCLEROSI MULTIPLA
DELL'EMILIA ROMAGNA**

**Integrazione al documento
Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della
Sclerosi Multipla**

**A cura di:
Gruppo dei Neurologi della Regione Emilia-Romagna**

e

CReVIF — Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci

Redazione del documento a cura di:

Maria Rosaria Tola	<i>Dip. Neuroscienze-Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara</i>
Roberto D'Alessandro	<i>Dipartimento di Neurologia – Università di Bologna</i>
Enrico Montanari	<i>U.O. Neurologia - Ospedale di Fidenza - San Secondo AUSL Parma</i>
Stefano Bianchi	<i>Dip. Farmaceutico Interaziendale - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara</i>
Carlo Piccinni	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Nicola Montanaro	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Maria Trapanese	<i>Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna</i>
Luisa Martelli	<i>Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna</i>

Gruppo Regionale Sclerosi Multipla

P. Avoni, A. Baldrati, R. D'Alessandro, P. de Mitri, L. Fiorani, M. Galeotti, F. Granella, E. Granieri, S. Malagù, E. Montanari, L. Motti, V. Mussutto, W. Neri, F. Rasi, A. Ravasio, F. Salvi, M. Santangelo, P. Sola, S. Stecchi, M.R. Tola
E. Buccellato, N. Montanaro, C. Piccinni, E. Poluzzi, C. Sacripanti

INDICAZIONI PER EROGAZIONE DEL FINGOLIMOD PRESSO I CENTRI SCLEROSI MULTIPLA DELL'EMILIA ROMAGNA (Maggio 2012) - integrazione al documento Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla (Febbraio 2011).

Citare il documento come segue: Gruppo Regionale (Emilia-Romagna) SM. INDICAZIONI PER EROGAZIONE DEL FINGOLIMOD PRESSO I CENTRI SCLEROSI MULTIPLA DELL'EMILIA ROMAGNA (Maggio 2012) - integrazione al documento Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla (Febbraio 2011).

INDICE

INDICAZIONI PER EROGAZIONE DEL FINGOLIMOD PRESSO I CENTRI SCLEROSI

MULTIPLA DELL'EMILIA ROMAGNA

PROFILO DEL FARMACO	4
<i>Indicazioni</i>	4
<i>Meccanismo d'azione</i>	4
GESTIONE DEL FARMACO.....	6
<i>Valutazioni obbligatorie pre-terapia (vedi Figura)</i>	6
<i>Avvertenze speciali e precauzioni di impiego per rischio di bradiaritmia alla prima somministrazione</i>	6
<i>Fingolimod e rischio di PML (Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva)</i>	7
<i>Monitoraggio in corso di terapia (vedi Figura)</i>	8
ASPETTI ORGANIZZATIVI.....	9
ASPETTI DIDATTICO-EDUCATIVI	9
ASPETTI APPLICATIVI	10
<i>Requisiti Centri:</i>	10
<i>Fingolimod</i>	11

INDICAZIONI PER EROGAZIONE DEL FINGOLIMOD PRESSO I CENTRI SCLEROSI MULTIPLA DELL'EMILIA ROMAGNA

PROFILO DEL FARMACO

Indicazioni

Gilenya® (fingolimod 0,5 mg capsule rigide) è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

A. Pazienti con elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta.

Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non abbiano risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno 1 anno di terapia) con interferone-beta. I pazienti devono aver avuto almeno 1 recidiva durante la terapia dell'anno precedente e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RMN cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente *non-responder* può anche essere definito come un paziente che presenta un tasso di recidive invariato o aumentato rispetto all'anno precedente o che presenta recidive gravi.

oppure

B. 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 RMN cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RMN recentemente effettuata.

Meccanismo d'azione

Fingolimod è un modulatore del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosina-chinasi, fingolimod si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato che si lega, a concentrazioni nanomolari, al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti e attraversa facilmente la barriera emato-encefalica per legarsi al recettore S1P1 collocato sulle cellule del SNC. Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando redistribuzione anziché distruzione dei linfociti. Questa redistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni nel SNC, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale.

Controindicazioni

- Sindrome da immunodeficienza diagnosticata.
- Aumentato rischio di infezioni opportunistiche, in particolare nei pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti).
- Gravi infezioni attive, infezioni croniche attive (ad es. epatite, tubercolosi).
- Tumori maligni in fase attiva diagnosticati o in trattamento, ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare.
- Grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C).
- Blocco atrio-ventricolare di secondo grado o di grado superiore, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia o malattia cardiovascolare significativa.
- Prolungamento significativo del tratto QT (QTc>470msec (donne) o >450 msec (uomini).
- Storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente, storia di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, storia di arresto cardiaco.
- Trattamento con farmaci antiaritmici di classe I (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo).
- Trattamento con farmaci beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. verapamile, diltiazem), ivabradina o altre sostanze che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina).
- Ipertensione arteriosa non controllata.
- Edema maculare.
- Gravi disturbi respiratori, fibrosi polmonare, broncopneumopatia cronica ostruttiva, grave apnea notturna.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Gravidanza e allattamento.

GESTIONE DEL FARMACO

Valutazioni obbligatorie pre-terapia (vedi Figura)

- HIV, HBV (Ag, Ab), HCV, VZV. In caso di assenza di IgG anti-VZV, è necessario effettuare una vaccinazione per il VZV, attendere 1 mese e quindi verificare l'avvenuta immunizzazione, prima di somministrare il farmaco.
- Esami ematochimici (AST, ALT, ALP, bilirubina totale, creatinina, glicemia) ed emocromocitometrici (emocromo con formula).
- Test di gravidanza nelle donne in età fertile. Le donne in età fertile devono mettere in atto idonei mezzi contraccettivi.
- ECG a 12 derivazioni.
- Misurazione della pressione arteriosa.
- Visita cardiologica.
- Visita oculistica (OCT facoltativa, raccomandata in caso di fattori di rischio per edema maculare, come diabete mellito o storia di uveite).
- Visita neurologica con misurazione della disabilità neurologica tramite scala EDSS.
- RMN encefalo con mezzo di contrasto (entro 6 mesi dall'inizio della terapia).

I pazienti in trattamento con farmaci immunomodulanti possono passare a fingolimod senza intervalli liberi; i pazienti che assumono natalizumab devono effettuare un intervallo di 3 mesi, quelli in trattamento con immunosoppressori classici (mitoxantrone, ciclofosfamide etc.) devono rispettare una interruzione della terapia di almeno 6 mesi.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego per rischio di bradiaritmia alla prima somministrazione

La prima dose di fingolimod comporta una transitoria bradicardia e può essere associata a blocco atrioventricolare.

Per tutti i pazienti che iniziano il trattamento, il monitoraggio durante le prime 6 ore dopo la prima dose deve comprendere:

- ECG a 12 derivazioni al basale e dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, con lettura da parte di un cardiologo.
- Monitoraggio elettrocardiografico continuo per 6 ore.
- Misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ogni ora.

Nei pazienti in cui si manifestino effetti cardiaci clinicamente importanti, il monitoraggio deve essere prolungato fino a risoluzione, tramite allungamento del tempo di osservazione o ricovero (obbligatorio nel caso si verifichi uno degli eventi previsti nel successivo paragrafo B). Il prolungamento del monitoraggio è necessario nei seguenti casi:

A. Presenza al controllo dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose di:

- Frequenza cardiaca inferiore ai 45 battiti al minuto.
- Diminuzione della frequenza cardiaca di oltre 20 battiti al minuto rispetto al basale.
- Blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz I (Wenckebach) di nuova insorgenza e persistente.
- Intervallo QTc \geq 500 msec

B. Comparsa in qualsiasi momento durante le 6 ore di monitoraggio di:

- Bradicardia sintomatica.
- Blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II di nuova insorgenza.

Blocco atrioventricolare di terzo grado di nuova insorgenza. La prima assunzione di farmaco deve essere effettuata all'interno di strutture ospedaliere in cui ci sia la disponibilità di un cardiologo.

In caso di sospensione di Gilenya per più di 2 settimane, la riassunzione della terapia segue le procedure della prima somministrazione per quanto riguarda il monitoraggio ECG e dei parametri vitali. (NEJM 2012; 366:339-47).

In proposito si veda anche la Nota Informativa Importante AIFA del 30/04/2012

[<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-gilenya-fingolimod-30042012>]

Fingolimod e rischio di PML (Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva)

Recentemente (aprile 2012) è stato riportato da Novartis un caso di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) in un paziente che assumeva fingolimod, precedentemente trattato con natalizumab per circa 3 anni e mezzo. Il rischio di PML da natalizumab è noto e aumenta per terapie superiori ai 2 anni, ma questo primo caso suggerisce di prestare particolare attenzione anche nei pazienti trattati con fingolimod e, in particolare, in quelli che provengono da un trattamento con natalizumab.

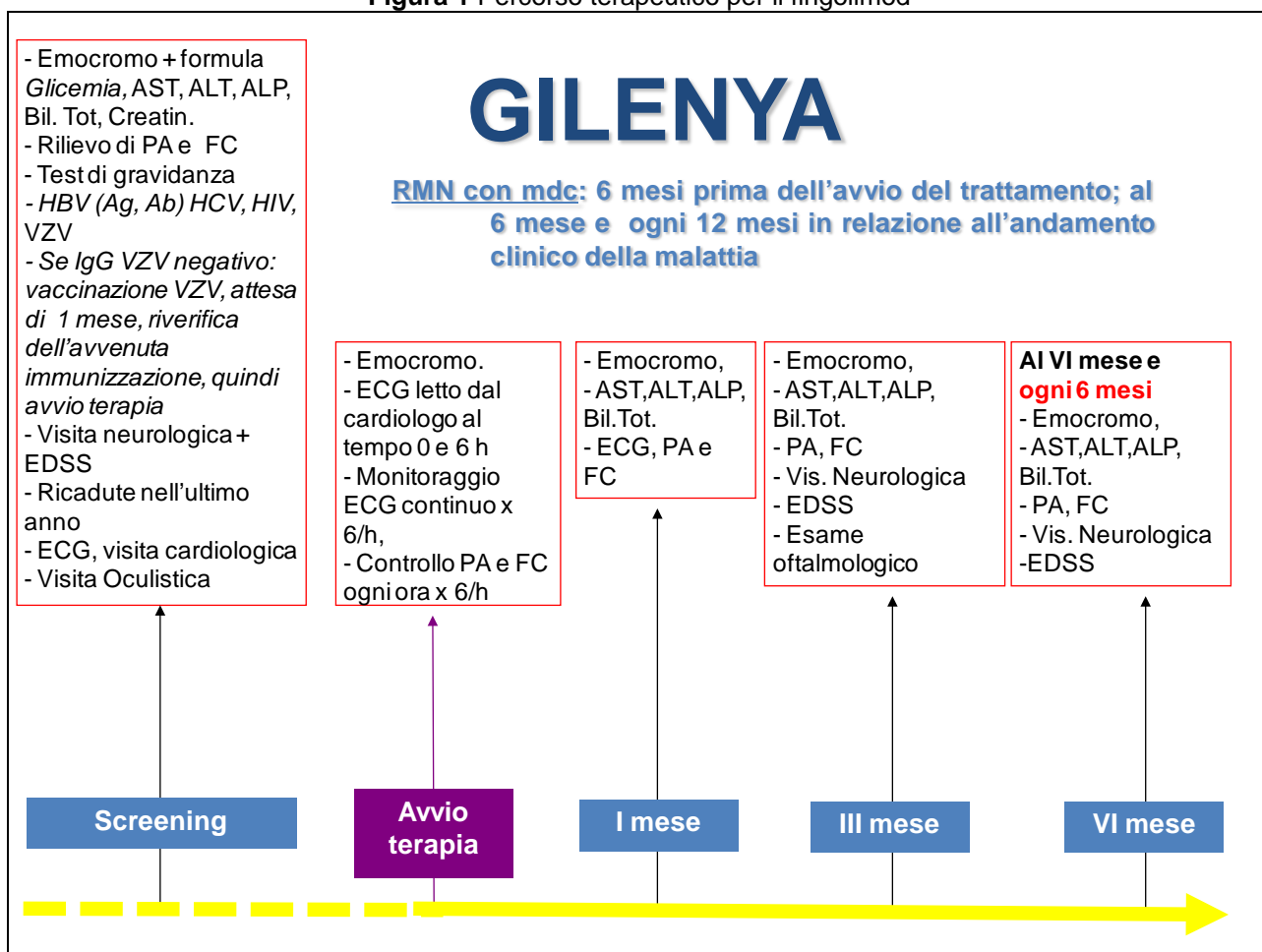
In proposito si veda anche la nota riportata dalla Novartis

[<http://www.novartis.com/downloads/newsroom/product-related-info-center/statement-PML.pdf>]

Monitoraggio in corso di terapia (vedi Figura)

- Esami ematochimici (AST, ALT, ALP, bilirubina totale) ed emocromocitometrico: dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, quindi ogni 6 mesi.
- Visita oculistica: dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.
- ECG: a 1 mese dall'inizio della terapia.
- RMN encefalo con mdc: (dopo 6 mesi, 12 mesi e poi) ogni 12 mesi.
- Misurazione dei parametri vitali (PA, FC): dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, quindi ad ogni visita neurologica.
- Visita neurologica con misurazione della disabilità tramite scala EDSS: dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, quindi ogni 6 mesi.

Figura 1 Percorso terapeutico per il fingolimod



ASPETTI ORGANIZZATIVI

- a. Autorizzazione del centro prescrittore secondo requisiti più avanti elencati.
- b. Prescrizione, monitoraggio e richiesta del farmaco secondo le modalità previste dal Registro AIFA per il Gilenya (poiché in base al Registro AIFA Gilenya può essere prescritto anche a pazienti già in trattamento con Gilenya che all'inizio del trattamento rispondevano ai criteri di eleggibilità previsti nel Registro per i nuovi pazienti, sarà cura del Centro prescrittore disporre della documentazione clinica relativa a tali pazienti).
- c. Documentazione sanitaria: cartella clinica e registro AIFA a cura del neurologo responsabile (con la medesima procedura prevista per il Tysabri), scheda infermieristica di rilevazione dei dati di PA e FC a cura dell'infermiere referente.
- d. Prima somministrazione del farmaco: intraospedaliera con presenza di monitor allertato per monitoraggio ECG e presenza del Cardiologo all'interno dell'Ospedale. La programmazione della prima somministrazione deve avvenire in giorni stabiliti con fascia oraria compatibile con un monitoraggio di almeno 6 ore e con la presenza di personale medico e infermieristico.
- e. Poichè la dispensazione del farmaco in Emilia Romagna è in esclusiva distribuzione diretta tramite le farmacie ospedaliere, tale dispensazione deve avvenire tramite la farmacia ospedaliera del Centro Prescrittore e contestualmente devono essere programmati gli esami e le visite di controllo.
- f. Per la terapia dei mesi successivi la dispensazione del farmaco può avvenire anche tramite la Farmacia della Azienda Sanitaria di residenza dell'assistito in modalità di distribuzione diretta.
- g. Follow-up: controllo esami laboratorio mensile; visita neurologica trimestrale e in caso di eventi avversi o ricadute; RM cerebrale annuale.

ASPETTI DIDATTICO-EDUCATIVI

- a. Il personale sanitario (medico, infermiere, farmacista) dedicato ha effettuato "training" preliminare all'uso del farmaco tramite corsi specifici.
- b. Il personale sanitario viene costantemente aggiornato circa le nuove conoscenze relative al fingolimod, al loro impiego e alla comparsa di nuovi eventi avversi.
- c. Il neurologo informa e responsabilizza il paziente all'inizio del trattamento fornendo esaurienti spiegazioni sul profilo di sicurezza del farmaco e raccomanda la tempestiva informazione di qualsiasi nuova terapia.
- d. Il neurologo deve rispondere alle domande che il paziente o i familiari ritengono opportuno fare, anche successivamente, aggiornandoli in relazione a nuovi dati ed evidenze. Il clinico dovrà accertarsi della completa comprensione da parte del paziente dei possibili rischi e gestione della terapia.

ASPETTI APPLICATIVI

La prescrizione di Gilenya® è ammessa esclusivamente nei centri già autorizzati dalla Regione per la prescrizione di Tysabri® rispondenti ai requisiti di seguito elencati.

Requisiti dei Centri:

- Esperienza nella diagnosi, terapia e follow-up dei pazienti con sclerosi multipla.
- Esperienza nel trattamento dei pazienti con farmaci immunomodulanti e immunosoppressivi.
- Collaborazione con i cardiologi secondo un percorso condiviso per il monitoraggio cardiologico e per interventi in caso di evento avverso maggiore (bradicardia sintomatica, ipotensione, comparsa di blocco AV di secondo o terzo grado).
- Possibilità di mettere in atto misure terapeutiche tempestive in caso di eventi avversi durante il monitoraggio.
- Possibilità di reperire tempestivamente il cardiologo.
- Avvenuta formazione del personale medico e infermieristico secondo quanto previsto nella sezione “Aspetti didattico-educativi”.

Fingolimod

DESCRIZIONE FARMACO

Immunosoppressori selettivi - L04AA27

Gilenya® (Novartis) 0.5 mg capsule rigide

Classe A – “Modulo di richiesta farmaco” da Registro AIFA

◆ il farmaco è sottoposto a monitoraggio tramite Registro AIFA

INDICAZIONI

Indicato come monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta, oppure nei pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida.

Il NICE ha dato due pareri preliminari negativi (Agosto e Dicembre 2011) sull'analisi costo-efficacia del farmaco; il parere definitivo è atteso per Aprile 2012 [1]

► BENEFICI

Il fingolimod è stato studiato in pazienti affetti da SM, in due studi di fase III randomizzati in doppio cieco il FREEDOMS [2], in cui il farmaco è stato confrontato con il placebo e il TRANSFORMS [3], in cui è stato valutato fingolimod vs interferone-β. Entrambi gli studi hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre le ricadute, e nel migliorare i parametri MRI. Dai risultati dello studio comparativo con interferone-β non è possibile affermare con certezza che il fingolimod riduca la progressione della malattia in maniera più rilevante dell'interferone β.

► RISCHI PRINCIPALI

- - Profilo di sicurezza post-marketing non noto.
- - Bradicardia, Blocco atrioventricolare ([4-6]).
- - Edema maculare ([4,5]).
- - Potenziali infezioni opportunistiche ([4,5,7]).
- - Patologie maligne ([4,5])

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen D (2011) NICE rules out NHS prescription of fingolimod for multiple sclerosis. BMJ 343:d5117. doi: 10.1136/bmj.d5117.:d5117-
2. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 362:387-401
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 362:402-415
4. (2011) GILENYA - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.
5. Pelletier D, Hafler DA (2012) Fingolimod for multiple sclerosis. N Engl J Med 366:339-347
6. EMA - European Medicines Agency (2011) European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod).
7. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kumpfel T (2012) Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. Arch Neurol 69:262-264