

FINGOLIMOD

Dossier scientifico

INTRODUZIONE

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).

Fingolimod è diverso dalle attuali terapie impiegate nella SM innanzitutto perché viene assunto per via orale, e possiede 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. 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.

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE, SOMMINISTRAZIONE E RIMBORSABILITÀ DEL GYLENIA® IN ITALIA

Le indicazioni terapeutiche e relativi criteri di rimborsabilità del farmaco riportati nella Gazzetta Ufficiale n.272 individuano il fingolimod in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di persone con SM adulte:

- Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta. Questi pazienti possono essere definiti come 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 una 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.

PRECAUZIONE DI IMPIEGO

Le persone che iniziano il trattamento con fingolimod devono rimanere sotto il controllo medico per almeno sei ore dopo la prima dose di farmaco, per il monitoraggio della frequenza cardiaca. 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.

Inoltre, 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.

ESAMI PRELIMINARI

Prima dell'inizio del trattamento con fingolimod sono necessari i seguenti esami:

- emocromo completo e valutazione degli enzimi epatici;
- test di gravidanza che deve essere negativo per poter iniziare il trattamento;
- visita oculistica (per le categorie di pazienti a rischio di sviluppare edema maculare, ovvero i pazienti 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. In tal caso l'inizio del trattamento con fingolimod deve essere posticipato di 1 mese per permettere al vaccino di essere pienamente efficace.

EVENTI AVVERSI

Il programma di studi clinici per la registrazione di fingolimod ha reso disponibili dati su più di 8000 pazienti-anno di esposizione, inclusi più di 100 persone con SM ormai al settimo anno di terapia. Complessivamente ad oggi risultano esser stati trattate con fingolimod oltre 30.000 persone, con un'esposizione complessiva superiore ai 25.000 pazienti-anno.

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.

Segnalazione caso di 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. Al momento non è ancora chiara la correlazione tra assunzione del fingolimod e l'insorgenza della LMP.

La persona in precedenza aveva assunto interferone beta-1a e azatioprina, non natalizumab. Aveva inoltre ricevuto diversi cicli di corticosteroidi sia prima che durante trattamento con fingolimod.

Prima della diagnosi di LMP, basata sia sulle manifestazioni cliniche sia tramite rilevamento della presenza del DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale, la persona aveva ricevuto il trattamento con fingolimod per circa 8 mesi.

La FDA sta lavorando per effettuare le verifiche e gli accertamenti del caso e comunicherà al più presto le conclusioni a cui giungerà e le eventuali raccomandazioni da mettere in atto.

Al momento le persone che stanno assumendo il fingolimod sono 71.000 in tutto il mondo.

ITER SCIENTIFICO

Studi preclinici e dati radiologici nell'uomo hanno evidenziato un'azione diretta sul SNC: fingolimod, grazie alla sua natura lipofila, attraversa la barriera emato-encefalica e raggiunge il sistema nervoso centrale, dove si lega ai recettori S1P presenti sulle cellule del SNC. In questo modo fingolimod può favorire i meccanismi di riparazione e rimielinizzazione, tra cui il prolungamento della sopravvivenza degli oligodendrociti (le cellule che producono la mielina) e la riduzione della astrogliosi reattiva.

Nel settembre 2006 viene pubblicato lo studio di fase II, condotto su 281 persone con SM, suddivise in tre gruppi di trattamento; a un gruppo era stato assegnato il placebo mentre agli altri due gruppi erano stati assegnati due dosaggi diversi di fingolimod (1.25 mg e 5 mg al giorno). I risultati dello studio hanno evidenziato che le persone in trattamento con fingolimod non presentavano ricadute ed inoltre l'attività infiammatoria di malattia, rilevata alla risonanza magnetica, era ridotta rispetto alle persone che assumevano il placebo. Nel 2007 è stato dimostrato che il fingolimod agisce positivamente sull'encefalite allergica sperimentale.

Nel gennaio 2009 sono stati comunicati i risultati dell'estensione di 24 mesi dello studio di fase II. Nella fase di estensione, ai pazienti precedentemente trattati con placebo è stato somministrato

fingolimod; coloro che assumevano già il farmaco hanno continuato la terapia. Dopo 24 mesi, la percentuale di persone prive di lesioni attive era pari al 79-91% e inoltre più del 77% delle persone non aveva presentato ricadute.

Nel febbraio 2010 sono stati pubblicati sulla rivista *The New England Journal of Medicine* i risultati degli studi FREEDOMS e TRANSFORMS

- Lo studio FREEDOMS, della durata di 2 anni ha coinvolto 1272 persone con SM recidivante remittente. Gli autori hanno analizzato il tasso di ricadute e la progressione della malattia nei soggetti trattati con due dosi giornaliere di fingolimod (0.5 mg e 1.25 mg) a confronto con i risultati ottenuti nei soggetti trattati con placebo. 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.
- Lo studio TRANSFORMS, che 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.

Nell'aprile 2010 un gruppo di ricercatori canadesi ha pubblicato online sul numero di Aprile della rivista *American Journal of Pathology 2010* uno studio condotto per valutare l'impatto del fingolimod *in vitro* su cellule di topo sottoposte a fenomeni di demielinizzazione. I dati preliminari hanno suggerito che il fingolimod possa svolgere un interessante ruolo nel rafforzare il processo di rimielinizzazione.

ITER DI APPROVAZIONE E AUTORIZZAZIONE AL COMMERCIO

22 settembre 2010

La Food and Drug Administration (FDA) approva fingolimod come terapia di prima linea per le forme recidivanti di sclerosi multipla.

17 marzo 2011

La Commissione Europea ha approvato fingolimod in monoterapia al dosaggio giornaliero di 0,5 mg come terapia modificante la malattia nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad alta attività di malattia nonostante il trattamento con interferone beta, o in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave a rapida evoluzione.

22 novembre 2011

Il farmaco è approvato in Italia con pubblicazione sul numero 272 della Gazzetta Ufficiale.

20 gennaio 2012

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha iniziato una revisione completa del bilancio dei benefici e rischi del farmaco Gilenya® (fingolimod). La revisione è stata avviata a seguito di segnalazioni di problemi cardiaci nelle persone che assumono fingolimod e anche del decesso di un paziente negli Stati Uniti meno di 24 ore dopo la prima dose. La causa esatta della morte di questa persona non è

stata ancora chiarita. Il Comitato Scientifico per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato ai medici di aumentare il loro livello di monitoraggio di coloro che assumono per la prima volta il farmaco. In particolare, la funzionalità cardiaca dovrà essere monitorata costantemente mediante elettrocardiogramma per sei ore dopo aver ricevuto la prima dose, mentre la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca dovranno essere controllate ogni ora per sei ore dopo la prima dose. Inoltre, le persone che stanno assumendo il Gilenya® vengono invitate a segnalare al proprio medico immediatamente eventuali sintomi che potrebbero far pensare ad un problema cardiaco, come la presenza di dolore toracico, debolezza o vertigini. Il Comitato prevede di ultimare la revisione entro la data della sua riunione plenaria di marzo 2012, prendendo in considerazione anche i risultati delle indagini fornite dall'azienda farmaceutica produttrice del farmaco. Oltre alla persona deceduta negli Stati Uniti, sono stati segnalati altri sei decessi di persone che avevano iniziato il trattamento con Gilenya®, ulteriori segnalazioni includono tre decessi dovuti ad attacco cardiaco e uno dovuto ad interruzione del ritmo cardiaco. Non è ancora chiaro se i casi riportati siano stati causati da Gilenya® o meno. Attualmente le persone che assumono fingolimod in tutto il mondo sono circa 33000.

DOMANDE E RISPOSTE

Che cosa è fingolimod (Gilenya®)?

Fingolimod (FTY720) è il primo dei trattamenti modulatori dei recettori della sfigosina 1-fosfato (S1PR). Fingolimod è diverso dalle attuali terapie impiegate nella SM innanzitutto perché viene assunto per via orale, appartiene ad una nuova classe di farmaci e possiede 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. 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.

Il fingolimod è stato approvato in Italia?

Sì, in data 22 novembre 2011 sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (n. 272) è stata pubblicato 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)".

Il Gilenya® per quale forme di sclerosi multipla è stato approvato in Italia?

È stato approvato come monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella 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. Questi pazienti possono essere definiti come 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.

Sono in corso studi clinici con fingolimod anche in altre forme di sclerosi multipla?

Fingolimod è in fase di sperimentazione in persone con SM primariamente progressiva. Studio **INFORMS** studio di fase III, con lo scopo di valutare l'attività del farmaco nel rallentare la progressione della malattia. Saranno coinvolte circa 654 persone con SM primariamente progressiva, suddivise in due gruppi trattati con fingolimod (1.25 mg al giorno) e con placebo. Il termine dello studio è previsto per settembre 2014.

Come si assume il farmaco Gilenya®?

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

Esiste in Italia un'esperienza nell'uso di fingolimod?

Sì, l'Italia ha contribuito in misura determinante al programma di sviluppo clinico del farmaco, partecipando allo studio di fase II e allo studio TRANSFORMS (vedi pag. 5).

Qual è l'efficacia di fingolimod?

I risultati degli studi realizzati su fingolimod hanno dimostrato che:

Fingolimod, somministrato per via orale per un anno, ha ridotto significativamente il tasso di ricadute rispetto alla terapia standard con interferone beta 1a i.m. Fingolimod è il primo farmaco a dimostrare questo effetto in un confronto con un altro trattamento attivo modificante il decorso della malattia. La capacità di fingolimod di ridurre l'attività di malattia in misura superiore alla terapia standard e al placebo è confermata anche dalla marcata riduzione delle lesioni nuove e/o attive alla risonanza magnetica. Fingolimod ha rallentato la progressione dell'atrofia cerebrale, sia verso placebo, sia verso interferone beta 1a i.m.

Una persona con SM può cambiare la sua attuale terapia e passare a questo nuovo farmaco?

La decisione se adottare fingolimod in sostituzione ad altre terapie deve essere presa in collaborazione con il medico che si occupa del trattamento della SM, tenendo conto di una serie di fattori tra cui l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia al momento impiegata, i potenziali rischi e benefici, nonché lo stile di vita della persona.

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.

Il tasso complessivo di infezioni, comprese quelle gravi, è stato simile nei vari gruppi di trattamento, benché in coloro che erano trattati con fingolimod sia stato osservato un lieve aumento di infezioni a carico delle vie respiratorie inferiori (principalmente bronchiti). Il numero di neoplasie riportato negli studi clinici ha avuto un'incidenza comparabile tra i gruppi trattati con fingolimod e i gruppi di controllo.

Per quanto tempo una persona che assume fingolimod lo deve prendere?

La durata del trattamento è cronica e non vi è alcun limite di tempo specificato per l'utilizzo di fingolimod.

Le persone che prenderanno questo nuovo farmaco dovranno eseguire esami o visite mediche 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 di pazienti a rischio di sviluppare edema maculare, ovvero i pazienti 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 che viene effettuato durante la prima 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.

Quali controlli sono previsti durante la terapia?

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.

A che cosa serve lo studio attualmente in corso in Italia?

Lo studio di accesso allargato (EAP = Expanded Programm Access with Fingolimod), è uno studio interventistico in aperto, multicentrico, con fingolimod in pazienti con SM recidivante remittente per il quali non esiste un'adeguata alternativa terapeutica.

Le persone che partecipano allo studio, potranno dopo l'avvenuta approvazione, continuare in automatico a usare il farmaco reso disponibile tramite SSN?

Sì, dovrebbe essere automatico, anche perché i criteri di inclusione nello studio sono esattamente gli stessi indicati in Gazzetta Ufficiale per la prescrivibilità del farmaco.

Tutte le persone che al momento fanno interferone potranno passare al nuovo farmaco?

No, le persone con SM che al momento sono in terapie con interferone e che continuano ad avere giovamento dal trattamento è bene che continuino ad usare questo farmaco importante, che ha i propri vantaggi. E pertanto lasciare l'eventuale passaggio da interferone a fingolimod a coloro che non rispondono al trattamento con interferone-beta in maniera ottimale o che hanno una SM recidivante remittente grave e ad evoluzione rapida.

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 del 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.

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.

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.

Ci sono al momento allo studio altre terapie orali per la SM ?

Altri trattamenti orali attualmente in fase III di sperimentazione sono: teriflunomide, BG00012, e laquinimod, per maggiori informazioni potete consultare il dossier Terapie Emergenti.

http://www.aism.it/index.aspx?codpage=terapie_emergenti_sm

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.