

# SICUREZZA ED EFFICACIA DEL FINGOLIMOD PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA

*A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale*

## Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune del sistema nervoso caratterizzata da lesioni disseminate a componente infiammatoria e demielinizzante nella sostanza bianca, senza risparmio degli assoni (1). Ad oggi, non esiste alcun trattamento definitivo o eziologico per la SM, anche se molti trattamenti attualmente disponibili sono in grado di modificare l'andamento della malattia modulando o sopprimendo il sistema immunitario. I farmaci attualmente approvati sono interferone- $\beta$ 1a e - $\beta$ 1b, glatiramer acetato, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato e alemtuzumab. Farmaci immunosoppressivi quali azatioprina, ciclofosfamide, e cladribina hanno un uso clinico consolidato.

Dopo quasi due decenni in cui solo agenti iniettabili erano disponibili per il trattamento della SM, con eccezione dell'azatioprina, il fingolimod (noto anche come FTY720), modulatore dei recettori della sfingosina-1-fosfato, rappresenta la prima terapia orale modificante la malattia approvata per il trattamento della SM Recidivante Remittente (SMRR). Tuttavia, alcuni problemi di sicurezza sono stati identificati durante il processo di sviluppo del farmaco. In particolare nei primi mesi di utilizzo clinico del farmaco negli Stati Uniti, sono stati riscontrati eventi avversi soprattutto a livello cardiaco e oculare che hanno portato l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) all'approvazione del fingolimod come trattamento di seconda linea per pazienti affetti da SM che non rispondono alla terapia di prima linea o quelli con un decorso in rapida evoluzione. Negli Stati Uniti, il fingolimod è invece autorizzato come trattamento di prima linea (2 Scheda tecnica approvata da FDA per uso di fingolimod in SM [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).)

## Meccanismo d'azione

Il fingolimod, modulatore dei recettori per la sfingosina-1-fosfato (S1P) per opera della sfingosina-chinasi si trasforma nel metabolita attivo fingolimod-fosfato. La forma fosforilata compete con la sfingosina 1-fosfato (S1P) per il legame ai recettori S1P, in particolare i recettori S1P1 situati sulla superficie dei linfociti T. Fingolimod attraversa facilmente la barriera emato-encefalica per legarsi, nel SNC, al recettore S1P1. Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la

capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando ridistribuzione anziché distruzione dei linfociti. Questa ridistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni nel SNC, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale. Gli studi negli animali e gli esperimenti in vitro indicano che fingolimod può agire anche mediante l'interazione con i recettori S1P espressi sulle cellule del SNC. Inoltre, fingolimod compromette la capacità delle cellule gliali di rispondere alle citochine pro-infiammatorie, probabilmente bloccando l'attivazione di NF-kB e la produzione di NO, limitando così la neuroinfiammazione e la neurodegenerazione. A livello della microglia, il fingolimod può ridurre il rilascio di citochine pro-infiammatorie e aumentare la produzione di BDNF, avendo un effetto neuroprotettivo. Infine, questo farmaco può contrastare la demielinizzazione aumentando il numero di oligodendrociti (3; 4; 5).

## **Efficacia**

L'efficacia clinica del farmaco è stata valutata in 3 trials, di fase 3 randomizzati in doppio cieco: il TRANSFORMS, il FREEDOMS e il FREEDOMSII. Nel TRANSFORMS, fingolimod aveva ridotto il tasso di recidiva annualizzato (ARR) a 1 anno del 52% rispetto a Interferone beta1-alpha, e aveva mostrato benefici significativi circa gli outcome di risonanza magnetica, compresa l'atrofia cerebrale. Nel FREEDOMS, trial controllato con placebo della durata di 24 mesi, fingolimod 0,5 mg aveva significativamente ridotto la progressione della disabilità, l'attività delle lesioni RM (numero di lesioni nuove o allargate nelle immagini pesate in T2 e lesioni captanti il gadolinio) e l'atrofia cerebrale. I risultati si sono confermati oltre i 2 anni nel FREEDOMS II, trial simile ma che includeva misure aggiuntive (come il monitoraggio Holter) richieste dalla FDA. I benefici in termini di efficacia determinati da fingolimod nel trattamento della SM recidivante remittente (SMRR) – già verificati nel corso del trial FREEDOMS si sono mantenuti nel corso di una fase di estensione (6, 7). Inoltre, dopo lo switch del braccio placebo del trial originale a una delle due dosi del farmaco in studio, si è verificata una riduzione del ARR e una diminuzione della perdita di volume cerebrale (BVL). Il FREEDOMS extension trial, di cui si riportano qui i risultati, aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di fingolimod a lungo termine in pazienti con RRMS. I pazienti che avevano portato a termine il FREEDOMS erano eleggibili per questo studio di estensione in doppio cieco, a gruppi paralleli, continuando ad assumere fingolimod alle dosi di 0,5 mg/die o 1,25 mg/die o passando dal placebo a una delle due dosi, secondo una randomizzazione 1:1. Le variabili di efficacia hanno incluso l'ARR, la BVL e la progressione di disabilità confermata (CDP). Le analisi tra gruppi sono state condotte nella popolazione del FREEDOMS dal basale al termine dello studio valutata secondo il metodo intention-to-treat (ITT). Su 1.272 pazienti (popolazione FREEDOMS ITT), 1.033 sono risultati eleggibili e 920 sono stati arruolati nello studio di estensione (n=331 con continuazione di fingolimod alla dose di 0,5 mg; n=289 con prosecuzione di fingolimod 1,25 mg; n=155 e n=145 con switch da placebo rispettivamente a fingolimod 0,5 mg e 1,25 mg). Nei gruppi che avevano proseguito l'assunzione di fingolimod, l'ARR è risultata inferiore ( $p < 0,0001$ ), la BVL si è ridotta ( $p < 0,05$ ) e in

modo proporzionale un maggior numero di pazienti sono risultati liberi da CDP a 3 mesi ( $p < 0,05$ ) rispetto a quelli inseriti in un gruppo comprendente tutti i pazienti passati da placebo a fingolimod. Comunque, in ognuno dei gruppi placebo-fingolimod, dopo lo switch, l'ARR è diminuito ( $p < 0,001$  in entrambi) e la BVL si è ridotta ( $p < 0,01$  nel gruppo placebo-fingolimod 0,5 mg). I tassi e la tipologia degli eventi avversi sono apparsi simili nei diversi gruppi e non sono emerse novità sotto il profilo della sicurezza. Questa estensione dello studio FREEDOMS fornisce una robusta evidenza che il basso livello di attività vista con fingolimod durante gli anni 1 e 2 del trial citato si sono mantenuti durante gli anni 3 e 4, indicando la persistenza dell'effetto del trattamento. Nel complesso, questo studio conferma che non vi è una rilevante differenza tra le due dosi di fingolimod in relazione agli outcome clinici e correlati alla RM. I pazienti che hanno iniziato il trattamento con fingolimod durante la fase di estensione hanno sperimentato significativi miglioramenti nelle misure cliniche e RM, riproducendo essenzialmente, nell'ambito di questo gruppo di confronto, i risultati del confronto tra gruppi del FREEDOMS. Gli sperimentatori evidenziano che i pazienti che erano stati randomizzati a fingolimod fin dall'inizio e poi hanno continuato la terapia per un periodo medio di approssimativamente 46 mesi ancora mantenevano un vantaggio basato su misure cliniche e paracliniche (neuroimaging, neurofisiologia, esame del liquor, indagini genetiche, biopsia del muscolo e del nervo, esami biochimici e sierologici) al termine dello studio rispetto a quelli che avevano dilazionato l'inizio del trattamento fino allo studio di estensione. Questa osservazione supporta la posizione che si sta diffondendo nella comunità scientifica propensa a un trattamento precoce e fornisce le evidenze per un effetto continuo di fingolimod fino a 4 anni (8). Lo studio osservazionale retrospettivo, di Rasenack del 2016, in una popolazione non selezionata, ha dimostrato che l'efficacia di fingolimod è paragonabile a quella osservata negli studi clinici di fase III nella riduzione delle recidive nei pazienti affetti da SMRR. Nella coorte studiata il farmaco è apparso efficace indipendentemente dalle comorbidità e dagli eventuali trattamenti pregressi (9). I risultati dello studio dimostrano che rispetto all'anno prima dell'inizio del trattamento con fingolimod la percentuale annualizzata di recidive si è ridotta del 44%. Inoltre, la percentuale di pazienti con un peggioramento dell'Expanded Disability Status Scale (EDSS) era diminuita. Di conseguenza, la quota di pazienti senza evidenza di attività di malattia (assenza di recidive, EDSS stabile, nessuna nuova lesione attiva alla MRI) è aumentata dall'11% al 38%. L'efficacia è risultata paragonabile tra pazienti con alta attività di malattia o con rilevanti comorbidità e la popolazione generale dei pazienti considerata

## **Sicurezza**

La popolazione di sicurezza di fingolimod deriva da due studi clinici di fase III controllati verso placebo e da uno studio clinico di fase III controllato verso farmaco attivo, condotti in pazienti con SMRR. La popolazione include un totale di 2.431 pazienti trattati con fingolimod (0,5 o 1,25 mg).

Nello studio clinico D2301 (FREEDOMS) della durata di 2 anni e controllato verso placebo, sono stati trattati con fingolimod 854 pazienti (placebo: 418 pazienti). Nello studio D2309 (FREEDOMS II) della durata di 2 anni e controllato verso placebo, sono stati trattati con fingolimod 728 pazienti con SM (placebo: 355 pazienti). Dai risultati raggruppati di questi due studi emerge che le reazioni avverse (ADRs) più gravi che si sono verificate con fingolimod 0,5 mg sono state infezioni, edema maculare e blocco atrio-ventricolare transitorio all'inizio del trattamento. Le ADRs più frequenti (incidenza  $\geq 10\%$ ) che si sono verificate con fingolimod 0,5 mg sono state influenza, sinusite, cefalea, diarrea, dolore alla schiena, innalzamento degli enzimi epatici e tosse. La ADR più frequente verificatasi con fingolimod 0,5 mg che ha portato all'interruzione del trattamento è stata l'aumento dei livelli ematici delle ALT (2,2%). Nello studio D2302 (TRANSFORMS) della durata di 1 anno che ha coinvolto 849 pazienti trattati con fingolimod e che ha impiegato interferone beta-1a come controllo, le ADRs che si sono verificate sono state generalmente simili a quelle degli studi controllati verso placebo nonostante la differente durata dello studio.

**Tabella I.** Gli eventi avversi comunemente riportati (che si verificano in  $\geq 1\%$  dei pazienti e con frequenza  $\geq 1\%$  superiore con Fingolimod 0,5 mg rispetto al placebo), dagli studi di fase III FREEDOMS e FREEDOMS II.

	<b>Fingolimod 0,5 mg n=783</b>	<b>Placebo n=773</b>
<b>Infezioni</b>		
Influenza	11	8
Sinusite	11	8
Bronchite	8	5
Herpes zoster	2	1
Tinea versicolor	2	<1
<b>Disturbi cardiaci</b>		
Bradocardia	3	1
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		
Cefalea	25	24
Emicrania	6	4
<b>Disturbi gastrointestinali</b>		
Nausea	13	12
Diarrea	13	10
Dolori addominali	11	10
<b>Disturbi generali</b>		
Astenia	2	1
<b>Disturbi al sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo</b>		
Mal di schiena	10	9
Dolore periferico	10	7
<b>Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Alopecia	3	2
Cheratosi Attinica	2	1
<b>Alterazione indici di laboratorio</b>		
Incremento delle transaminasi epatiche (ALT/GGT/AST)	15	4
Ipertrigliceridemia	3	1
<b>Disturbi respiratori e toracici</b>		
Tosse	12	11

Dispnea	9	7
<b>Disturbi visivi</b>		
Visione offuscata	4	2
<b>Disordini vascolari</b>		
Iperensione	8	4
<b>Disturbi del sangue e del sistema linfatico</b>		
Linfopenia	7	<1
Leucopenia	2	<1
<b>Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluso anche cisti e polipi)</b>		
Papilloma della cute	3	2
Carcinoma delle cellule basali	2	1

ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transferasi

**Tabella II.** Gli eventi avversi comunemente riportati nello studio di estensione della fase III FREEDOMS [7].

Eventi Avversi (EA)	fingolimod 0.5 mg (n = 331) n (%)	Placebo 0.5 mg (n = 155)n(%)
<b>EA totali</b>	314 (94.9)	148 (95.5)
Infezioni	240 (72.5)	109 (70.3)
Disturbi cardiaci	19 (5.7)	10 (6.5)
Incremento degli enzimi epatici	24 (7.3)	20 (12.9)
EA che hanno causato l'interruzione di trattamento	15 (4.5)	14 (9.0)
<b>EA maggiormente riscontrati*</b>		
Nasofaringite	84 (25.4)	44 (28.4)
Infezioni del tratto respiratorio superiore	58 (17.5)	24 (15.5)
Linfopenia	52 (15.7)	17 (11.0)
Cefalea	41 (12.4)	26 (16.8)
Influenza	33 (10.0)	12 (7.7)
Diminuzione conta linfocitaria	16 (4.8)	14 (9.0)
Aumento delle ALT	11 (3.3)	9 (5.8)
<b>EA Gravi</b>		
EA gravi totali	31 (9.4)	11 (7.1)
Disturbi epatobiliari	0	0
Colelitiasi	0	0
Infezioni	8 (2.4)	1 (0.6)
Appendicite	2 (0.6)	0
Neoplasie ‡	7 (2.1)	2 (1.3)
Carcinoma delle cellule basali§	4 (1.2)	0
Leiomioma uterino	2 (0.6)	0
Disturbi a carico del SNC	6 (1.8)	1 (0.6)
Ricaduta di SM	0	0
Epilessia	2 (0.6)	0
Disturbi psichiatrici	2 (0.6)	0
Depressione	0	0
<b>Altri EA</b>		
Infezione da Herpes virus	40 (12.1)	14 (9.0)
Bradycardia sinusale	1 (0.3)	1 (0.6)
Bradycardia	1 (0.3)	1 (0.6)
Bradi-aritmia	0	0
Edema Maculare	1 (0.3)	1 (0.6)

\*con incidenza uguale o superiore al 10% nella popolazione totale dei pazienti ;‡Benigne, maligne e non specificati (incluso cisti e polipi).ALT, alanina aminotransferasi; SNC, Sistema nervoso centrale; SM, sclerosi multipla.

Un'importante comunicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con l'EMA, ha fornito nel gennaio 2016, nuove e importanti raccomandazioni relative agli effetti immunosoppressivi del fingolimod. In particolare sono stati segnalati casi di Carcinoma basocellulare, Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e altre infezioni da patogeni opportunisti, comprese le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC). Pertanto le informazioni sul prodotto sono state aggiornate. In breve si raccomanda di eseguire un controllo medico della cute prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento a causa delle segnalazioni di carcinoma basocellulare. Inoltre si raccomanda di prestare particolare attenzione al rischio di insorgenza di PML. Prima di iniziare il trattamento con fingolimod deve essere disponibile una risonanza magnetica (RM) basale (di norma effettuata entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento. In caso di sospetta PML, si deve eseguire immediatamente una RM con finalità diagnostiche e si deve interrompere il trattamento con fingolimod fino a quando la PML non sia stata esclusa. Inoltre poiché la PML è causata dal virus di John Cunningham (JCV), deve effettuarsi il test per la ricerca del JCV. Si deve anche sottolineare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV.

Da valutare inoltre l'insorgenza di infezioni da patogeni opportunisti, comprese le infezioni del SNC. Nei pazienti con severe infezioni in corso l'inizio del trattamento deve essere posticipato fino alla guarigione. Nei pazienti già in trattamento l'insorgenza di un'infezione grave dovrebbe far considerare l'interruzione del trattamento e valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio prima di riprendere la terapia. L'eliminazione di fingolimod dopo l'interruzione della terapia può richiedere fino a due mesi e pertanto si deve persistere con il controllo delle infezioni durante questo periodo.

Prima dell'inizio del trattamento con fingolimod deve essere effettuato un emocromo completo per accertarsi che gli effetti sul sistema immunitario indotti dalla terapia precedente (es. citopenia) si siano risolti. Si raccomanda inoltre durante il trattamento di valutare l'emocromo periodicamente (cioè 3 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente almeno annualmente) e in caso di insorgenza di segni di infezione. Infine particolare insorgenza va rivolta alla potenziale insorgenza di linfomi in corso di trattamento.

Per maggiori informazioni si rimanda alla Nota Informativa Importante [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC-PML\\_7-gennaio-2016.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC-PML_7-gennaio-2016.pdf)

## **Conclusioni**

Nel trattamento della SM, le terapie che modificano le malattie (DMTs) sono essenziali per ridurre la progressione della malattia sopprimendo la risposta infiammatoria responsabile della promozione della formazione delle lesioni. Questi farmaci agiscono con diversi meccanismi sul sistema immunitario, al fine di sopprimere il processo infiammatorio dannoso. Fingolimod immunosoppressore selettivo, è stato il primo trattamento orale per la SM, al dosaggio di 0,5 mg/die. I più comuni eventi avversi riscontrati durante la

terapia sono influenza, sinusite, cefalea, diarrea, dolore alla schiena, innalzamento degli enzimi epatici, tosse e in casi rari infezioni, edema maculare e blocco atrio-ventricolare transitorio nelle prime 6 ore di trattamento. Prima di iniziare il trattamento il paziente deve eseguire un elettrocardiogramma per escludere la presenza di disturbi del ritmo ed è consigliata, ma non presente in scheda tecnica, una visita cardiologica per escludere una cardiopatia. Può essere consigliata inoltre una visita oculistica che è invece necessaria in pazienti con diabete mellito o anamnesi di uveite al fine di valutare fundus oculi ed escludere presenza o propensione a edema della macula. Infine il paziente deve eseguire obbligatoriamente il dosaggio di Ab-anti virus varicella zoster (VZV) e in caso di negatività sottoporsi al vaccino per VZV. La scelta della terapia nella SM deve essere guidata da un attento bilancio tra l'efficacia del trattamento nel prevenire le ricadute, la disabilità, l'attività neuroradiologica e l'atrofia, e il peso della terapia stessa in termini di sicurezza, tollerabilità e monitoraggio (11). Prima di iniziare qualsiasi trattamento, è opportuno eseguire esami ematochimici di base: emocromo, funzionalità renale, epatica e tiroidea in modo tale che nei controlli successivi eventuali alterazioni degli stessi siano più facilmente correlabili al farmaco intrapreso.

## Bibliografia

- (1). Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. Dutta R, Trapp BD. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):271–278
- (2). European Medicines Agency (2011) Annex I. Summary of product characteristics. Gilenya (fingolimod). Available at:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)
- (3). RCP (Riassunto Caratteristiche del Prodotto)
- (4). What's new about oral treatments in Multiple Sclerosis? Immunogenetics still under question Cristiana Pistono, Cecilia Oser et al. *Pharmacological Research* 120 (2017) 279–293
- (5). Indicazioni d'uso di Gylena (fingolimod) sul sito di Novartis:  
<https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/gilenya.pdf>
- (6). Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. Singer B.A. *Expert Rev. Neurother* 2013
- (7). Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. *Neurology*, 2015 Mar 20
- (8). Efficacy and Safety of Fingolimod in an Unselected Patient Population. Rasenack M, Rychen J, Andelova M, et al. *PLoS One*, 2016;11(1): e0146190
- (9). The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study, Guillermo Izquierdo\*, Fátima Damas, et al. *An observational study. PLoS ONE* 12(4): e0176174.
- (10). Nota informativa importante su fingolimod pubblicata da Aifa [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC-PML\\_7-gennaio-2016.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC-PML_7-gennaio-2016.pdf)
- (11). Il monitoraggio della terapia nel paziente con sclerosi multipla. Moiola L. Ed. *About Open* 2015; 1 (1): 46-56