

# HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

## FINGOLIMOD

### AUTHORS' AFFILIATIONS

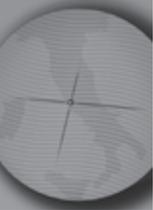
**Guarrera Giovanni M.\*, Furian Cristina\*, Eleopra Roberto\*\*, Cutuli Daniela\*\*,  
Cargnelutti Daniela\*\*, Troncon Mariagrazia^, Zumerle Giulia^^**

\* Unità Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

\*\* SOC di Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

^ SOC di Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

^^ Controllo di Gestione, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

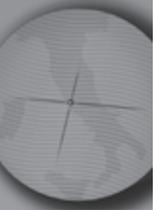


QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 11

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# Indice

1	<b>CAPITOLO 1</b> <b>INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA.....</b>	<b>1</b>
2	<b>CAPITOLO 2</b> <b>LA CLASSIFICAZIONE DELLA PATOLOGIA.....</b>	<b>1</b>
3	<b>CAPITOLO 3</b> <b>STRATEGIA DI RICERCA .....</b>	<b>1</b>
4	<b>CAPITOLO 4</b> <b>EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>2</b>
5	<b>CAPITOLO 5</b> <b>DEFINIZIONE DELLA TECNOLOGIA IN ESAME .....</b>	<b>2</b>
6	<b>CAPITOLO 6</b> <b>EFFICACIA E SICUREZZA .....</b>	<b>4</b>
7	<b>CAPITOLO 7</b> <b>BENEFICI POTENZIALI PER I PAZIENTI.....</b>	<b>6</b>
8	<b>CAPITOLO 8</b> <b>ATTUALE TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA REMITTENTE - RECIDIVANTE (RRMS) ..</b>	<b>7</b>
9	<b>CAPITOLO 9</b> <b>COSTO DELLA TECNOLOGIA IN ESAME .....</b>	<b>14</b>
10	<b>CAPITOLO 10</b> <b>LE VALUTAZIONI DI HTA DISPONIBILI.....</b>	<b>16</b>
11	<b>CAPITOLO 11</b> <b>LE VALUTAZIONI FARMACOECONOMICHE DISPONIBILI.....</b>	<b>16</b>
12	<b>CAPITOLO 12</b> <b>VALUTAZIONE ECONOMICA CONDOTTA ALL'INTERNO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI UDINE .....</b>	<b>17</b>



13	CAPITOLO 13 <b>LE RICADUTE</b> .....	<b>20</b>
14	CAPITOLO 14 <b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>21</b>
	<b>BIGLIOGRAFIA E LINKOGRAFIA</b> .....	<b>22</b>

# 1. Inquadramento generale della patologia

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce la sostanza bianca del sistema nervoso centrale, determinando disordini motori, sensitivi, visivi, oculomotori, sfinterici e cognitivi. Quando, in conseguenza dell'infiammazione della mielina, si determina un danno irreversibile degli assoni (degenerazione assonale) la malattia determina disabilità permanenti. La Sclerosi Multipla, nella sua forma tipica, è caratterizzata da una fase remittente - recidivante cui fa seguito, dopo un periodo di

variabile durata (in media 10 anni), una fase secondariamente progressiva. Più raramente, la malattia assume un decorso progressivo fin dall'inizio. La malattia è determinata da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. Sul piano patogenetico, l'ignoto agente eziologico della malattia innesca un'aggressione immunomediata di componenti della mielina, con attivazione e passaggio all'interno del sistema nervoso centrale di specifici sottogruppi linfocitari che danneggiano la mielina stessa.



# 2. La classificazione della patologia

La classificazione delle diverse forme di SM è ancora controversa, tuttavia vengono utilizzate categorie attualmente condivise sulla base dei dati di letteratura.

Ad esempio, come riportato nello studio di Lublin et al., 1997 [1], la Sclerosi Multipla viene definita in base al decorso in:

- a. **Recidivante - remittente (RR):** forma a ricadute seguite da completa o parziale remissione più frequente nelle fasi precoci e nei primi anni di malattia; L'85% circa dei pazienti affetti da SM presenta la malattia in questa forma [2].

- b. **Secondariamente progressiva (PS):** frequente evoluzione secondaria della forma a ricadute (circa nel 50% dei casi), caratterizzata da lenta progressione della disabilità in assenza di recidive;
- c. **Primariamente progressiva (PP):** decorso progressivo in assenza di ricadute sin dall'esordio;
- d. **Progressivi con sovrapposte ricadute (RP):** decorso in cui una lenta progressione è aggravata da episodi clinici acuti (ricadute) non recuperati completamente.



# 3. Strategia di ricerca

Per questo lavoro sono stati utilizzati diversi motori di ricerca e banche dati contenute o meno nel repertorio dei siti dell'*Institute of Health Economics*. Impiegando il motore di ricerca tematico, Health Technology Assessment Engine elaborato e creato dall'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine con gli strumenti messi a disposizione di google, sono stati reperiti utilizzando come key word Gilenya®, Fingolimod e Sclerosi Multipla (multiple sclerosis):

- scheda tecnica del principio attivo dal sito EMA;
- NICE technology appraisal guidance (sito del NICE)
- dati relativi a prove di efficacia e sicurezza sono stati riportati considerando soprattutto i due studi registrativi, tratti dalla banca dati della CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*).



## 4. Epidemiologia

Presentata a Montreal nel settembre 2008, in occasione del congresso mondiale per la ricerca e il trattamento della Sclerosi Multipla, "Atlas multiple sclerosis resources in the world, 2008" è l'indagine più completa mai realizzata sulla Sclerosi Multipla [3].

La Sclerosi Multipla è una malattia della prima età adulta, che si manifesta perlopiù tra i 29 e i 33 anni, anche se in assoluto può comparire tra i 10 e i 59 anni, ed è diffusa a livello mondiale con frequenze d'incidenza variabili a seconda delle regioni considerate.

Lo studio, condotto su 100 Paesi, che rappresentano circa l'88% della popolazione mondiale, ha permesso di evidenziare che l'incidenza della malattia aumenta man mano che ci si allontana dall'equatore, sia a nord che a sud, smentendo dunque la teoria secondo cui la Sclerosi Multipla colpisce solo le persone che vivono nei Paesi più sviluppati. Quindi, il numero totale di persone con SM è attualmente stimato in 1,3 milioni, ma poiché alcuni Paesi non dispongono di dati, si ritiene che la cifra sia notevolmente sottostimata.

L'Atlante ha messo anche in evidenza che la Sclerosi Multipla è più frequente nelle donne piuttosto che negli uomini. Infatti dati recenti hanno evidenziato che pare esservi stata un'evoluzione temporale di questo rapporto: da 1,4:1 nel 1955 a 2,3 : 1 nel 2000.

### Nel mondo

La maggior parte dei Paesi africani non è in grado di fornire informazioni sui malati di SM, poiché non dispone di questi dati. Tuttavia,

la malattia risulta maggiormente diffusa in Sud Africa (32 casi ogni 100 mila abitanti), Egitto (30), Marocco (20), Tunisia (15) e Algeria (10).

In Russia si contano 250 mila casi di SM, con un tasso di prevalenza pari a 40 casi ogni 100 mila abitanti. Turchia e Iran mostrano valori pari, rispettivamente, a 34 e 30 casi ogni 100 mila abitanti. Tassi più elevati si riscontrano in Australia (78) e Nuova Zelanda (85).

Per quanto riguarda il continente americano, Stati Uniti e Canada sono i Paesi con i tassi di prevalenza maggiori (rispettivamente 135 e 132,5 casi ogni 100 mila abitanti). Notevolmente inferiore il livello di diffusione della malattia nei Paesi di centro e sud America.

### In Europa

In Europa i Paesi che presentano una maggiore diffusione della malattia sono Ungheria (176 casi ogni 100 mila abitanti), Slovenia (151), Germania (149), Repubblica Ceca (130), Norvegia (125). In Europa dell'est, Francia, Spagna e Portogallo i dati sulla prevalenza di SM sono inferiori rispetto a quelli degli altri Paesi.

### In Italia

Nel panorama europeo, l'Italia si colloca in una posizione intermedia con 90-95 casi ogni 100000 abitanti [3-4]. I malati di SM in Italia sono circa 63 mila (secondo i dati AISM aggiornati al 2011) per un totale di circa 1.800 nuovi casi ogni anno [5].



## 5. Definizione della tecnologia in esame

Fingolimod è un principio attivo indicato nel trattamento di pazienti che soffrono di Sclerosi Multipla e specificatamente viene utilizzato per il tipo di Sclerosi Multipla nota come recidivante - remittente.

Categoria farmaceutica: immunosoppressore selettivo ATC: L04AA27

### 5.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Come viene riportato nella scheda tecnica, fingolimod deve venir impiegato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia (DMD, disease-modifying drug), nella Sclerosi Multipla recidivante - remittente a elevata attività solo

nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- a. 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.

- b. pazienti con Sclerosi Multipla recidivante - remittente grave a evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, 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.

### 5.1 POSOLOGIA

La dose raccomandata di fingolimod è una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno. Può essere assunto sia durante che lontano dai pasti.

Se una dose non viene assunta, il trattamento deve continuare con la dose successiva come pianificato. I pazienti possono passare direttamente dalla terapia con interferone beta o glatiramer acetato a fingolimod purchè non ci siano evidenze di anomalie significative legate al trattamento, come ad esempio neutropenia.

### 5.3 MECCANISMO D'AZIONE

Agendo come antagonista funzionale del recettore per la sfingosina 1- fosfato (S1P) sui linfociti, fingolimod blocca la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, causando una ritenzione reversibile di una proporzione di cellule T CD4+ e CD8+ dal sangue periferico

nei linfociti e in altri tessuti linfoidei. Ciò impedisce ai linfociti di raggiungere il SNC, dove potrebbero causare infiammazione al tessuto nervoso. Tuttavia, tale sequestro di globuli bianchi è reversibile alla sospensione del trattamento con fingolimod.

Più nel dettaglio, fingolimod (FTY720) è un profarmaco che viene fosforilato dalla sfingosina chinasi a fingolimod-fosfato, che è il composto farmacologicamente attivo. Esso si lega al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti, e attraversa facilmente la barriera emato - encefalica per legarsi, al recettore S1P1 collocato sulle cellule del sistema nervoso centrale. 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.

Quindi, la molecola agisce sequestrando i linfociti nei linfonodi in modo selettivo e reversibile, riducendone il numero di quelli che riescono a raggiungere il SNC, dove possono scatenare una reazione infiammatoria che è causa della malattia (Massberg et al., 2006).

Le evidenze per l'introduzione in commercio della molecola sono state tratte principalmente da due studi randomizzati e controllati di fase III che hanno confrontato direttamente fingolimod nella sua dose approvata di 0.5mg/day con placebo (FREEDOM trial) (N = 1.272)) e con interferone beta 1-a 30 mcg/settimana (TRANSFORMS trial) (N= 1.292)).

Lo studio FREEDOMS, ha dimostrato che fingolimod 0,5 mg (somministrazione giornaliera) riduce il tasso di ricadute rispetto al placebo del 54% (  $p < 0.001$ ). I pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg hanno anche presentato, rispetto a placebo, un rischio più basso di progressione della disabilità confermata a 3 e 6 mesi, rispettivamente del 30%, ( $p=0.02$ ) e del 37% ( $p=0.01$ ) nel corso dei due anni dello studio. Inoltre, il trattamento con fingolimod ha comportato una riduzione statisticamente significativa delle lesioni cerebrali attive valutate con la risonanza magnetica (MRI) (Kappos et al., 2010).

Invece, lo studio TRANSFORMS, della durata di un anno, ha coinvolto 1292 pazienti ha dimostrando che fingolimod, per via orale al dosaggio di 0.5 mg, riduce il tasso annualizzato di ricadute del 52% rispetto ad interferone beta 1a per via intramuscolare.

Fingolimod, inoltre, si è mostrato capace di ridurre significativamente i segni di attività infiammatoria di malattia alla RMN, rispetto ad interferone beta 1a i.m. : il numero di lesioni nuove o di nuova estensione rilevate mediante RMN pesata in T2 è risultato ridotto del 35% verso interferone beta dopo un anno e il numero di lesioni attive captanti il tracciante gadolinio è risultato ridotto del 55% verso interferone. Fingolimod ha significativamente rallentato la progressione dell'atrofia (vista come riduzione media del volume cerebrale

alla RMN), rispetto ad interferone beta 1a i.m. (Cohen et al., 2010).

Una proroga di un anno allo studio TRANSFORMS ha dimostrato che i benefici di fingolimod sono stati mantenuti anche durante il secondo anno di trattamento. Infatti, coloro che hanno ricevuto l'interferone beta nel "core study" sono stati randomizzati a dose di fingolimod nell'estensione dello studio in cui è stata osservata una relativa diminuzione del tasso di recidive.



## 6. Efficacia e sicurezza

Un totale di 1703 pazienti trattati con fingolimod (0,5 o 1,25 mg) costituisce la popolazione di sicurezza dei due studi registrativi condotti in pazienti con Sclerosi Multipla recidivante - remittente. Le reazioni avverse 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 reazioni avverse più frequenti (incidenza  $\geq 10\%$ ) che si sono verificate con Fingolimod 0,5 mg sono state cefalea, influenza, diarrea, dolore alla schiena, innalzamento degli enzimi epatici e tosse.

Descrizione di alcune specifiche reazioni avverse

### Infezioni

Negli studi clinici in pazienti 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 Gilenya™.

Due episodi di infezione erpetica, che sono risultati fatali, si sono verificati con la dose più alta (1,25 mg): un episodio di encefalite da herpes simplex in un paziente in cui la terapia con aciclovir era stata iniziata almeno dopo una settimana, e un episodio di infezione primaria disseminata da virus varicella-zoster in un

paziente non precedentemente esposto al virus della varicella e che era in trattamento con alte dosi di steroidi per una ricaduta.

### Edema maculare

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla 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 Gilenya™. Non è stato studiato il rischio di una ricorrenza dopo una nuova esposizione al trattamento.

L'incidenza di edema maculare è aumentata nei pazienti con sclerosi multipla con storia di uveite (17% con storia di uveite vs. 0,6% senza storia di uveite). Gilenya™ non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e diabete mellito, una patologia associata ad un aumentato rischio di edema maculare (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti sottoposti a trapianto renale in cui sono stati inclusi pazienti con diabete mellito, il trattamento con fingolimod 2,5 mg e 5 mg ha determinato un incremento di due volte dell'incidenza di edema maculare.

### Bradiaritmia

L'inizio del trattamento con Gilenya™ determina una transitoria diminuzione della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare. Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, la massima diminuzione nella frequenza cardiaca è stata osservata entro le prime 6 ore dopo l'inizio del trattamento, con diminuzioni della frequenza in media di 12-13 battiti al minuto in corso di trattamento con Gilenya™ 0,5 mg. Raramente si è osservata una diminuzione della frequenza cardiaca al di sotto dei 40 battiti al minuto nei pazienti trattati con Gilenya™ 0,5 mg. La frequenza cardiaca media è ritornata verso i 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 ipotensione, capogiri, fatica e/o palpitazioni, che si sono risolti entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, si è osservato blocco atrio-ventricolare di primo grado (prolungamento dell'intervallo PR all'ECG) nel 4,7% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, nel 2,8% dei pazienti trattati con interferone beta-1a intramuscolo e nel 1,5% dei pazienti trattati con placebo. In meno dello 0,5% dei pazienti trattati con Gilenya™ 0,5 mg è stato segnalato blocco atrio-ventricolare di secondo grado. Nell'esperienza post-marketing con Gilenya™, durante le 6 ore di monitoraggio sono stati segnalati isolati episodi di blocco atrio-ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea. Le anomalie nella conduzione, osservate sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing, sono state solitamente transitorie, asintomatiche e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Sebbene per la maggior parte dei pazienti non sia stato necessario alcun intervento medico, ad un paziente in trattamento con Gilenya™ 0,5 mg è stata somministrata isoprenalina in seguito ad un episodio asintomatico di blocco atrio-ventricolare di secondo grado di tipo Mobitz 1.

Nell'esperienza post-marketing, nelle 24 ore successive alla somministrazione della prima dose si sono verificati eventi isolati ad insorgenza tardiva, inclusa asistolia transitoria e morte inspiegabile. La valutazione di questi casi è complicata dalla presenza di medicinali concomitanti e/o di

patologie preesistenti. Non è certa la correlazione di questi eventi con Gilenya™.

### Pressione arteriosa

Negli studi clinici condotti in pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con Gilenya™ 0,5 mg è stato associato ad un aumento medio della pressione sistolica di circa 3 mmHg e della pressione diastolica di circa 1 mmHg; questi aumenti si sono manifestati circa 1 mese dopo l'inizio del trattamento e si sono mantenuti con la prosecuzione del trattamento. È stata segnalata ipertensione nel 6,1% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg e nel 3,8% dei pazienti trattati con placebo. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati, entro il primo mese e nel primo giorno di trattamento, casi di ipertensione che possono richiedere il trattamento con farmaci antiipertensivi o l'interruzione di Gilenya™ (vedere anche paragrafo 4.4 Effetti sulla pressione arteriosa).

### Transaminasi epatiche

Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, un innalzamento asintomatico dei livelli ematici delle transaminasi epatiche  $\geq 3$  volte e  $\geq 5$  volte il limite superiore del range di normalità (ULN) si è osservato rispettivamente nell'8% e nel 2% dei pazienti trattati con Gilenya™ 0,5 mg. In alcuni pazienti sottoposti nuovamente al trattamento dopo sospensione, si è riverificato innalzamento delle transaminasi epatiche, a conferma di una relazione esistente tra questo aumento e il medicinale. Negli studi clinici aumenti delle transaminasi epatiche si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se la maggior parte si è verificata nei primi 12 mesi. I livelli delle transaminasi sono ritornati nella norma circa 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Gilenya™. In un piccolo numero di pazienti (N=10 alla dose 1,25 mg, N=2 alla dose 0,5 mg), in cui si sono verificati innalzamenti delle transaminasi epatiche  $\geq 5$  volte il limite superiore del range di normalità e che hanno continuato la terapia con Gilenya™, i valori sono tornati alla normalità entro circa 5 mesi.

### Patologie del sistema nervoso

Negli studi clinici, in pazienti trattati con

fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg e 5,0 mg), si sono verificati rari eventi che hanno interessato il sistema nervoso e che comprendono ictus ischemico ed emorragico, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile e disturbi neurologici atipici, come ad esempio eventi simili alla encefalomielite acuta disseminata (EAD). Sono stati anche segnalati rari casi di encefalopatia posteriore reversibile a dosi di 0,5 mg sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing.

#### Patologie vascolari

Rari casi di arteriopatia obliterante periferica si sono verificati in pazienti trattati con fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg).

#### Sistema respiratorio

Durante il trattamento con Gilenya™ sono state osservate lievi diminuzioni dose-

dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV1) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO), diminuzioni che si sono verificate nel primo mese e sono rimaste stabili nel corso del trattamento.

Al mese 24 la riduzione in percentuale dei valori basali del FEV1 previsto è stata del 3,1% per fingolimod 0,5 mg e del 2,0% per il placebo, una differenza che si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Per la DLCO le riduzioni al mese 24 sono state del 3,8% per fingolimod 0,5 mg e del 2,7% per il placebo.

#### Linfomi

Sia negli studi clinici, sia nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di linfoma di diverse tipologie, compreso un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus di Epstein-Barr (EBV).

L'incidenza di casi di linfoma (a cellule B e a cellule T) è risultata superiore negli studi clinici rispetto a quella attesa nella popolazione generale.



## 7. Benefici potenziali per i pazienti

Il ruolo di fingolimod nella terapia della SM è stato valutato in un programma di studi clinici molto ampio e completo, e che per la prima volta nella storia dello sviluppo dei farmaci per la SM ha incluso anche un braccio di controllo attivo, l'interferone beta 1a.

Sono stati studiati oltre 63.000 pazienti con SM, con un'esposizione di 73.000 pazienti/anno.

1. Fingolimod, somministrato per via orale, ha dimezzato il tasso di ricadute a 1 anno rispetto alla terapia standard con interferone beta 1a i.m., primo farmaco a dimostrare questo effetto in un confronto diretto con un altro DMD;
2. Il vantaggio in termini di riduzione delle ricadute è evidente anche nei pazienti che passano dalla terapia con interferone beta 1a a fingolimod e, più in generale, analisi di sottopopolazioni dimostrano che fingolimod ha uguale efficacia nei pazienti naive e in quelli precedentemente trattati con altri farmaci;

3. La riduzione delle ricadute è risultata particolarmente marcata (-71%) nei pazienti con ricadute richiedenti ospedalizzazione, con evidenti vantaggi in termini di qualità di vita dei pazienti e di consumo di risorse del SSN;
4. Fingolimod ha significativamente ridotto la progressione della disabilità. Il ridotto rischio di aumento di handicap neurologico è forse il risultato più importante in termini clinici ed economici;
5. La capacità di fingolimod di ridurre l'attività di malattia in corso in misura superiore alla terapia standard è confermata anche dalla marcata riduzione delle lesioni nuove e/o attive alla RMN;
6. Fingolimod rallenta la progressione dell'atrofia cerebrale, sia verso placebo, sia verso interferone beta 1a, riallineando la riduzione del volume cerebrale a quella naturalmente osservata nei soggetti sani;

7. Il profilo di sicurezza e tollerabilità di fingolimod è stato ampiamente studiato e risulta ben caratterizzato, grazie all'ampia esposizione (più di 8000 pazienti-anno) e alla disponibilità di dati sul lungo periodo (più di 100 pazienti sono al loro sesto anno di terapia). Il profilo relativo al dosaggio di 0,5 mg/die è risultato particolarmente favorevole, in generale sovrapponibile a quello del placebo. Le aree di attenzione (bradicardia alla prima dose, aumento del rischio di edema maculare, possibile aumento del rischio di infezioni) appaiono in linea con

quanto noto sul meccanismo d'azione ed il profilo farmacologico di fingolimod e facilmente gestibili con un piano di attività di minimizzazione del rischio.

Attualmente, in Italia, non sono disponibili altri farmaci per via orale per il trattamento delle forme recidivanti della Sclerosi Multipla. Tutte le terapie disease modifying disponibili per la Sclerosi Multipla sono somministrate per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. Fingolimod ha il vantaggio di poter essere somministrato per via orale senza problemi legati all'assunzione di cibo.



## 8. Attuale trattamento della Sclerosi Multipla remittente - recidivante (RRMS)

### FARMACI UTILIZZATI COME PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO

Interferone Beta (IFN  $\beta$ ) e glatiramer acetato (GA) vengono utilizzati come prima linea di trattamento per la SM, sulla base di forti evidenze derivanti da numerosi trial di fase III.

L'IFN  $\beta$  viene impiegato come prima linea di trattamento della RRMS ed è disponibile in tre differenti formulazioni: IFN  $\beta$  -1a 6MU (30 mcg) per iniezione i.m. settimanale, IFN  $\beta$  1a 22 e 44 mcg per iniezione s.c. 3 volte alla settimana.

Il glatiramer acetato è un polipeptide aminoacidico costituito da una sequenza di quattro amminoacidi (tirosina, glutammato, alanina e lisina). Questo farmaco è approvato per il trattamento della RRMS con una dose giornaliera di 20 mcg per iniezione s.c. (Tabella 1).

I trattamenti immunomodulanti approvati hanno dimostrato un'efficacia tra loro comparabile in termini di riduzione di ricadute, rallentamento della progressione di disabilità e riduzione del carico lesionale e dell'attività di malattia alla RM (Tabella 2).

Sebbene sia possibile comparare tali studi tramite i principi dell'Evidence Based Medicine, la fonte di dati più attendibile per confrontare l'efficacia dei diversi farmaci è rappresentata dagli studi testa a testa.

### Interferone Beta 1a s.c.

è indicato nel trattamento della Sclerosi Multipla con recidive.

Negli studi clinici, ciò era caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti. In studi clinici con interferone beta 1a s.c. aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche alti più di 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di interferone beta 1a s.c. deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riaumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. L'interferone beta 1a s.c. deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con interferone beta 1a s.c. deve essere interrotto in

caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

L'interferone beta 1a s.c., come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi tra cui l'insufficienza epatica acuta. La maggior parte dei casi di grave danno epatico si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con la Sclerosi Multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine, ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Interferone beta 1a s.c. e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici.

I pazienti in trattamento con Interferone beta 1a s.c. possono occasionalmente sviluppare alterazioni alla tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento.

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con grave insufficienza renale ed epatica e a pazienti con grave mielosoppressione.

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con interferone beta 1a s.c. 22 microgrammi, circa il 24% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. E' stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (Beta-2 microglobulina e neopterina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con interferone beta 1a s.c. ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico rivaluterà il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con interferone beta 1a s.c..

## Effetti indesiderati

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Interferone beta 1a s.c. è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Interferone beta 1a s.c. il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni nel sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria (WBC).

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di interferone beta 1a s.c. può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

L'interferone beta 1a s.c. può causare danni epatici gravi. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. La maggior parte dei casi di danno epatico grave si manifesta durante i primi sei mesi di trattamento. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio. Il trattamento con interferone beta 1a s.c. deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o di altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, vertigini, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia.

Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

## SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE-REMITTENTE

La sicurezza e l'efficacia di Interferone beta 1a s.c. sono state valutate in pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea 3 volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Interferone beta 1a s.c. 22 microgrammi riduce l'incidenza (circa il

30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 30% (interferone beta 1a s.c. 22 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con interferone beta 1a s.c. 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con interferone beta 1a s.c. 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con interferone beta 1a s.c. 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

### Interferone Beta 1 a i.m.

è indicato per il trattamento di:

- Pazienti con diagnosi di Sclerosi Multipla recidivante (SM). Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o più esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; interferone beta 1 a i.m. rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive.
- Pazienti con un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una Sclerosi Multipla clinicamente definita

L'incidenza più elevata di reazioni avverse associate con la terapia con interferone beta 1 a i.m. è correlata ai sintomi simil-influenzali. Tra i più comunemente riportati si ritrovano: dolori muscolari, febbre, brividi, sudorazione, astenia, mal di testa e nausea. La titolazione di interferone beta 1 a i.m. all'inizio della terapia ha dimostrato una riduzione della severità e dell'incidenza dei sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con la prosecuzione del trattamento.

Dopo l'iniezione del prodotto, possono

manifestarsi sintomi neurologici transitori, che possono sembrare simili ad un'esacerbazione della SM. In qualsiasi momento del trattamento possono insorgere episodi transitori di ipertonia e/o severa debolezza muscolare che impediscono movimenti volontari. Questi episodi sono di durata limitata, temporalmente correlati alle iniezioni e possono ripresentarsi dopo successive iniezioni. Gli effetti del trattamento della SM con interferone beta 1 a i.m. sono stati dimostrati in uno studio controllato verso placebo in 301 pazienti (interferone beta 1 a i.m. n=158, placebo n=143) con SM recidivante caratterizzata da almeno 2 esacerbazioni nei 3 anni precedenti o almeno una esacerbazione all'anno prima di entrare nello studio, quando la durata della malattia era inferiore a 3 anni. Sono stati inseriti nello studio i pazienti con un EDSS all'entrata da 1 a 3,5. A causa del disegno dello studio, i pazienti furono seguiti per periodi di tempo variabili. 150 pazienti trattati con interferone beta 1 a i.m. completarono un anno di studio e 85 completarono due anni di studio. Nello studio, la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato una progressione della disabilità (analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier) alla fine dei due anni era del 35% per pazienti trattati con placebo e del 22% per pazienti trattati con interferone beta 1 a i.m. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1.0 punto nella Scala Espansa per lo Stato di Disabilità (EDSS), della durata di almeno sei mesi. Un altro effetto di interferone beta 1 a i.m. dimostrato nello studio è stato la riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali. Questo ultimo effetto clinico è stato osservato dopo più di un anno di trattamento.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di confronto tra dosi, di 802 pazienti con SM recidivante (interferone beta 1 a i.m. 30 microgrammi n=402, interferone beta 1 a i.m. 60 microgrammi n=400) non ha dimostrato alcuna differenza statisticamente significativa o tendenza tra le dosi da 30 microgrammi e 60 microgrammi di interferone beta 1 a i.m. relativamente a parametri clinici e generali di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

Gli effetti di interferone beta 1 a i.m. nel trattamento della SM sono stati dimostrati anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 383 pazienti (interferone beta 1 a i.m. n = 193, placebo n = 190) con un singolo

evento demielinizzante associato ad almeno due lesioni cerebrali compatibili rilevate alla RMN. Una riduzione del rischio di andare incontro a un secondo evento è stata osservata nel gruppo in trattamento con interferone beta 1 a i.m. . È stato anche riscontrato un effetto sui parametri RMN. Il rischio stimato di un secondo evento era del 50% in tre anni e del 39% in due anni nel gruppo placebo, e del 35% (tre anni) e del 21% (due anni) in quello trattato con interferone beta 1 a i.m. In un'analisi post-hoc, nei pazienti che alla RMN basale avevano almeno una lesione captante il gadolinio e nove lesioni T2, il rischio di un secondo evento entro due anni era del 56% nel gruppo placebo e del 21% nel gruppo in trattamento con interferone beta 1 a i.m. Tuttavia, l'impatto di un trattamento precoce con interferone beta 1 a i.m. non è noto nemmeno in questo sottogruppo ad alto rischio, poiché lo studio era stato disegnato principalmente per valutare l'intervallo di tempo tra primo e secondo evento, piuttosto che l'evoluzione a lungo termine della malattia. Inoltre, al momento non esiste una definizione ben stabilita dei pazienti ad alto rischio, sebbene un approccio più conservativo consista nell'accettare almeno nove lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione captante il gadolinio in una scansione successiva eseguita ad almeno tre mesi dalla prima. In ogni caso, il trattamento deve essere preso in considerazione solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

### Glatiramer acetato

è indicato nel trattamento di pazienti che hanno manifestato un primo episodio clinico ben definito e che sono considerati essere ad alto rischio di sviluppare Sclerosi Multipla clinicamente definita (CDMS).

Glatiramer acetato è indicato per ridurre la frequenza delle recidive in pazienti deambulanti (cioè in grado di camminare senza aiuto) affetti da Sclerosi Multipla (SM) recidivante, con fasi di remissione. Negli studi clinici questa era caratterizzata da almeno due attacchi di disfunzione neurologica nel precedente periodo di due anni.

Glatiramer acetato non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

### Effetti indesiderati

In tutti gli studi clinici come reazioni avverse più frequenti sono state osservate reazioni nella sede dell'iniezione che sono state segnalate dalla maggior parte dei pazienti trattati con glatiramer acetato. In studi controllati la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con glatiramer acetato (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%). Le reazioni segnalate più di frequente nella sede dell'iniezione, riportate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato rispetto ai pazienti trattati con placebo, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità.

Come reazione immediata dopo l'iniezione è stata descritta una reazione associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione, dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia. Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato. Almeno un componente di questa reazione immediata dopo l'iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31% dei pazienti trattati con glatiramer acetato rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Attualmente sono stati condotti 4 trial che hanno confrontato in modo diretto i farmaci di prima linea per la RRMS: EVIDENCE (Panitch et al., 2002), INCOMIN (Durelli et al., 2002) REGARD (Mikol et al., 2008), BECOME (Wolansky et al., 2007) (Tabella 1).

### FARMACI UTILIZZATI COME SECONDA LINEA DI TRATTAMENTO

I due trattamenti farmacologici registrati per la SM, e impiegati prevalentemente come seconda linea per la SMRR, sono il mitoxantrone e il natalizumab.

Il mitoxantrone viene impiegato nella SM in virtù della sua azione immunosoppressiva verso i linfociti T, B e verso i macrofagi. Diversi trial hanno confermato l'efficacia del mitoxantrone nella RRMS, in particolare nei decorsi caratterizzati da un'alta attività e da un rapido peggioramento della malattia.

Inoltre, il mitoxantrone può costituire una valida alternativa terapeutica per tutti quei pazienti con SMRR non rispondenti a IFN  $\beta$  o glatiramer acetato.

TABELLA 1

## RIASSUNTO TRIAL DI CONFRONTO TRA I DIVERSI FARMACI USATI IN PRIMA LINEA PER LA RRMS

NOME DELLO STUDIO	TRATTAMENTI CONFRONTATI	POPOLAZIONE INCLUSA NELLO STUDIO	RISULTATI
<i>EVIDENCE (2002)</i>	Interferone beta 1 a s.c. 44 mcg vs. interferone beta 1 a i.m.	677 pazienti: interferone beta 1 a s.c. 44 mcg 339 pz e 338 interferone beta 1 a i.m.	A favore di: interferone beta 1 a s.c. 44 mcg: -più alta % di pz liberi da ricadute a 24 e 48 settimane; nessuna differenza nel tasso di ricaduta alla fine dello studio (=48 sett.) -minori lesione attive all'MRI A favore dell' interferone beta 1 a i.m.: -minori reazioni al sito di iniezione; -minore alterazione degli enzimi epatici; -minore alterazione conta leucocitaria
<i>INCOMIN (2002)</i>	interferone beta 1 b vs. interferone beta 1 a i.m.	188 pazienti: 96 pz. interferone beta 1 b e 92 pz interferone beta 1 a i.m.	A favore di interferone beta 1 b: -più alta % di pz liberi da ricadute a 24 mesi; -minori lesione attive all'MRI -più lenta progressione della malattia
<i>REGARD (2008)</i>	interferone beta 1 a s.c. 44 mcg vs. glatiramer acetato	764 pazienti: 386 pz interferone beta 1 a s.c. e 378 glatiramer acetato	Nessuna differenza tra i due farmaci per numero e nuove lesioni T2 e T1
<i>BECOME (2007)</i>	interferone beta 1 b vs. glatiramer acetato	75 pazienti	Nessuna differenza tra i due farmaci per: -tasso di ricadute annuo; progressione della disabilità
<i>PROOF (2008)</i>	interferone beta 1 a i.m. vs. Interferone beta 1 a s.c. 44 mcg	136 pazienti	interferone beta 1 a i.m. = interferone beta 1 a s.c. 44 mcg sia su tasso ricadute sia su progressione disabilità sia su MRI interferone beta 1 a i.m. = 69 pz vs interferone beta 1 a s.c. 44 mcg =67 pz;

Il natalizumab rappresenta il primo anticorpo monoclonale indicato per il trattamento della SMRR e approvato da FDA nel 2004. Dopo il ritiro del farmaco per problemi di sicurezza, è stato riammesso sul mercato sia statunitense sia europeo nel 2006 con strette limitazioni d'impiego. La sua principale

azione si esplica attraverso l'inibizione della migrazione dei linfociti T dal circolo sanguigno al sistema nervoso centrale.

Il natalizumab, oltre ad essere indicato come trattamento di seconda linea nei pazienti non responder a interferone-beta o glatiramer acetato, è indicato anche per le forme di SM

più aggressive e a rapida progressione come trattamento di prima linea.

Oltre ai trattamenti citati, come terapia di seconda linea per la SMRR, trovano impiego anche altri farmaci immunosoppressori non esplicitamente indicati per la SM, quali azatioprina, metotrexato e ciclofosfamide.

## Natalizumab

Indicato come monoterapia disease-modifying nella Sclerosi Multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (di solito, almeno un anno di trattamento) con un interferone beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (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 adulti di età pari o superiore ai 18 anni 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 un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

L'uso di natalizumab è stato associato ad un aumentato rischio di PML, un'infezione opportunistica causata dal virus JC, che può risultare fatale o provocare grave disabilità. A causa di questo aumentato rischio di sviluppare PML, è necessario che specialista e paziente rivalutino i rischi e i benefici di natalizumab su base individuale.

Sia i pazienti che coloro che li assistono

devono essere istruiti a riconoscere i segni e i sintomi precoci di PML.

I seguenti fattori di rischio sono associati ad un aumento del rischio di PML.

- Presenza di anticorpi anti JCV
- Durata del trattamento, in particolare superati i 2 anni. L'esperienza con pazienti che hanno seguito un trattamento con natalizumab per oltre 4 anni è limitata, pertanto il rischio di PML in questi pazienti non può essere valutato.
- Uso di farmaci immunosoppressori antecedente alla somministrazione di natalizumab.

La presenza di anticorpi anti-JCV caratterizza diversi livelli di rischio di PML nei pazienti trattati con natalizumab. Pazienti positivi agli anticorpi anti-JCV presentano un maggior rischio di insorgenza di PML rispetto ai pazienti negativi agli anticorpi anti-JCV. Pazienti che presentano tutti e tre i fattori di rischio di PML (cioè sono positivi agli anticorpi anti-JCV e hanno seguito una terapia con natalizumab per più di 2 anni e hanno ricevuto in precedenza una terapia immunosoppressiva) presentano un rischio significativamente più elevato di PML. Nei pazienti che presentano tutti e tre i fattori di rischio, il trattamento con natalizumab va proseguito solo nel caso in cui i benefici superino i rischi.

L'analisi degli anticorpi anti-JCV fornisce informazioni complementari per la stratificazione del rischio di un trattamento con natalizumab. Prima di iniziare la terapia con natalizumab, deve essere disponibile una RM recente (solitamente eseguita negli ultimi 3 mesi) da usare come riferimento. La RM deve essere ripetuta su base annuale in modo che la RM di riferimento sia aggiornata. I pazienti devono essere controllati ad intervalli regolari per tutta la durata del trattamento. Dopo 2 anni di trattamento tutti i pazienti devono essere nuovamente informati circa il rischio di sviluppare la PML con natalizumab.

Con l'uso di natalizumab sono state segnalate altre infezioni opportunistiche, principalmente in pazienti affetti da morbo di Crohn immunocompromessi o con altre importanti patologie concomitanti, tuttavia non si può attualmente escludere un aumentato rischio di altre infezioni opportunistiche in pazienti trattati con natalizumab ma che non presentano tali malattie. I medici devono informare i pazienti dei benefici e dei rischi derivanti dalla terapia

con natalizumab e fornire loro una Scheda di Allerta per il Paziente. I pazienti devono essere istruiti in modo che, qualora sviluppino qualche infezione, informino il loro medico che stanno assumendo natalizumab.

### Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo, condotti su 1617 pazienti con Sclerosi Multipla trattati con natalizumab per periodi fino a 2 anni (placebo: 1135), si sono osservati eventi avversi, che hanno portato all'interruzione della terapia, nel 5,8% dei pazienti trattati con natalizumab (placebo: 4,8%).

Nei 2 anni durante i quali si è svolto lo studio, il 43,5% dei pazienti trattati con natalizumab ha presentato reazioni avverse (placebo: 39,6%).

### RIASSUNTO DEL PROFILO DI SICUREZZA

Negli studi clinici controllati condotti contro placebo su pazienti con Sclerosi Multipla e trattati con natalizumab alla dose raccomandata, l'incidenza più elevata fra le reazioni avverse è stata riportata per capogiri, nausea, orticaria ed irrigidimenti associati all'infusione.

### RIASSUNTO DELLE REAZIONI AVVERSE REAZIONI CORRELATE ALL'INFUSIONE

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, una reazione correlata all'infusione è stata definita come una reazione avversa che si è verificata durante l'infusione o entro l'ora seguente. Queste reazioni sono state osservate nel 23,1% dei pazienti con SM trattati con natalizumab (placebo: 18,7%). Le reazioni segnalate più frequentemente con natalizumab che con placebo comprendevano capogiri, nausea, orticaria e irrigidimenti.

### REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, le reazioni di ipersensibilità si sono verificate nel 4% dei pazienti. In meno dell'1% dei pazienti

trattati con natalizumab si sono osservate reazioni anafilattiche. Tali reazioni sono insorte durante l'infusione o entro l'ora successiva. Nell'esperienza post-marketing vi sono state segnalazioni di reazioni di ipersensibilità, che si sono manifestate in associazione ad uno o più dei seguenti sintomi: ipotensione, ipertensione, dolore al torace, fastidio al torace, dispnea, angioedema, oltre a sintomi più comuni come esantema ed orticaria.

### IMMUNOGENICITÀ

In studi clinici controllati della durata di 2 anni, in pazienti con SM, sono stati rilevati anticorpi anti-natalizumab nel 10% dei pazienti. Anticorpi anti-natalizumab persistenti (2 test positivi eseguiti a distanza di 6 settimane) si sono sviluppati in circa il 6% dei pazienti. In un ulteriore 4% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi in una sola occasione. La persistenza degli anticorpi è stata associata ad una sostanziale diminuzione d'efficacia di natalizumab e ad un aumento dell'incidenza di reazioni di ipersensibilità. Altre reazioni legate all'infusione, associate alla presenza di anticorpi persistenti, comprendevano irrigidimenti, nausea, vomito e rossore.

Se, dopo circa 6 mesi di terapia, si sospetta la presenza di anticorpi persistenti, a causa sia di una diminuita efficacia del prodotto, sia della presenza di reazioni correlate all'infusione, questi possono essere rilevati e confermati da un secondo test, 6 settimane dopo il primo test positivo. Dato che nel paziente con anticorpi persistenti l'efficacia del trattamento può ridursi oppure che l'incidenza dell'ipersensibilità o delle reazioni legate all'infusione può aumentare, il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano anticorpi persistenti.

### INFEZIONI, INCLUSA PML ED INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

In studi clinici controllati, della durata di 2 anni, in pazienti con SM, il tasso di infezioni era di circa l'1,5 per paziente-anno sia nei pazienti trattati con natalizumab sia in quelli trattati con placebo. La natura delle infezioni era solitamente simile nei due gruppi di pazienti. Negli studi clinici in pazienti con SM è stato segnalato un singolo caso di diarrea da *cryptosporidium*.

In altri studi clinici sono stati segnalati casi di ulteriori infezioni opportunistiche, alcune delle quali ad esito fatale. Negli studi clinici le infezioni da herpes (virus varicella-zoster, virus herpes simplex) sono state osservate con frequenza lievemente maggiore nei pazienti trattati con natalizumab rispetto a quelli trattati con placebo. Nell'esperienza post-marketing ci sono state segnalazioni di casi gravi, compreso un caso di encefalite da herpes ad esito fatale.

La maggior parte dei pazienti non ha interrotto la terapia con natalizumab durante le infezioni che si sono risolte con una terapia adeguata.

Casi di PML sono stati segnalati in studi clinici, studi osservazionali post-marketing e sorveglianza passiva post-marketing. Solitamente la PML provoca grave disabilità o può essere fatale.

## EVENTI EPATICI

Nella fase post-marketing sono state riferite reazioni spontanee di gravi danni epatici, innalzamento degli enzimi epatici e iperbilirubinemia.

## PATOLOGIE MALIGNHE

Non sono state osservate differenze nei tassi d'incidenza o nella natura delle patologie maligne tra i pazienti trattati con natalizumab e quelli trattati con placebo durante 2 anni di trattamento. Tuttavia è necessario effettuare un'osservazione per un periodo di trattamento più lungo prima di potere escludere qualche effetto di natalizumab sulle patologie maligne.



# 9. Costo della tecnologia in esame

Fingolimod è in commercio in Italia dal 22 novembre 2011 (Gazzetta Ufficiale n.271 del 22-11-2011).

Fingolimod cloridrato è classificata come segue:  
Confezione:

«0,5 mg - capsule rigide - uso orale - blister (PVC/PVDC/ALU), contenitore a portafoglio» 28 capsule;

A.I.C. n. 040949036/E (in base 10) 171P9D (in base 32).

Classe di rimborsabilità: A Nota 65.

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 1800,00.

Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory alle strutture pubbliche secondo le condizioni negoziali (vd. Determinazione AIFA 2701/2011 dell'8/11/2011 in G.U. n. 271/2011).

Il presente medicinale è inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse di cui al decreto del 21 novembre 2003 (G.U. 1° dicembre 2003) e successivi aggiornamenti; al termine della fase di monitoraggio intensivo vi sarà la rimozione del medicinale dal suddetto elenco.

Dopo una dettagliata valutazione del rapporto rischio/beneficio di fingolimod da parte del comitato scientifico (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali, sono state

rese effettive con decorrenza immediata (30 aprile 2012) le seguenti raccomandazioni per i pazienti in trattamento con fingolimod.

Queste raccomandazioni derivano da segnalazioni di eventi cardiovascolari, compreso il decesso di una paziente per cause non note avvenuto dopo la somministrazione della prima dose del farmaco.

Fingolimod non è raccomandato in pazienti

a) con le seguenti condizioni cliniche

- Blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di grado superiore, sindrome del nodo del seno, o blocco seno-atriale
- Prolungamento significativo del tratto QT (QTc>470msec (donne) o >450 msec (uomini))
- Storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente, nota cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, storia di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, storia di arresto cardiaco, ipertensione non controllata, o grave apnea notturna

b) in trattamento con i seguenti antiaritmici o con farmaci che riducono la frequenza cardiaca:

- Antiaritmici di classe IA (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo)
- Beta-bloccanti
- Bloccanti del canale del calcio che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. verapamile, diltiazem o ivabradina)
- Altre sostanze che possono ridurre la frequenza cardiaca (es. digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina).

In questi pazienti il trattamento con fingolimod deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali; prima di iniziare il trattamento si deve consultare un cardiologo e, se pertinente, si deve valutare il passaggio ad altri farmaci che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca.

Qualora si prendesse in considerazione il trattamento con fingolimod in questi pazienti, dovrà essere effettuato il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

Per tutti i pazienti il monitoraggio deve comprendere:

- Elettrocardiogramma a 12 derivazioni e misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose e dopo 6 ore
- Misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ogni ora per 6 ore dopo la somministrazione della prima dose

Durante le prime 6 ore di trattamento si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo.

Se al termine delle 6 ore il valore della frequenza cardiaca è il più basso tra quelli rilevati dopo la somministrazione della prima dose, il monitoraggio deve essere prolungato di almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca aumenti.

Criteri per il prolungamento del monitoraggio:

Nei pazienti in cui si manifestino effetti cardiaci clinicamente importanti durante le prime 6 ore, il monitoraggio deve essere prolungato almeno fino al mattino successivo e comunque fino a risoluzione. I criteri da seguire per valutare la necessità di un prolungamento del monitoraggio sono:

- Comparsa in qualsiasi momento durante il periodo di monitoraggio dopo la prima dose di:
  - Blocco atrio-ventricolare di terzo grado di nuova insorgenza
- Presenza alla fine del periodo di monitoraggio dopo la prima dose di:
  - Frequenza cardiaca inferiore ai 45 battiti al minuto
  - Intervallo QTc  $\geq 500$  msec
  - Blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz I (Wenckebach) di nuova insorgenza e persistente o blocco atrioventricolare di grado superiore

## INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

Si deve eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento dopo la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per:

- 1 o più giorni durante le prime due settimane di trattamento
- più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Se l'interruzione del trattamento è di durata minore di quella descritta sopra, il trattamento deve continuare con la somministrazione della dose successiva come pianificato.

## PAZIENTI CHE RICHIEDONO UN INTERVENTO FARMACOLOGICO PER IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI DI BRADIARITMIA DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DELLA PRIMA DOSE

Come descritto nella versione attuale del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, i pazienti che richiedono un intervento farmacologico durante il monitoraggio dopo la prima dose devono essere monitorati sino al mattino successivo in una struttura ospedaliera.

In questi pazienti si raccomanda di ripetere il monitoraggio previsto dopo la prima dose anche dopo la somministrazione della seconda dose di Gilenya.

## 10. Le valutazioni di HTA disponibili

Nel Marzo 2011 in Australia, il PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) pubblica una valutazione positiva di fingolimod, basandosi sulla superiorità ad interferoni beta-1a ed i risultati positivi di cost-effectiveness per il trattamento di pazienti con SM recidivante-remittente (PBAC, March 2011).

In data 25 aprile 2012 il NICE emana la guidance TA 254 ("Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis") che raccomanda fingolimod per il trattamento dei pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SMRR) ad alta attività di malattia con un tasso di recidive invariato o aumentato e grave nonostante il trattamento con Interferoni beta e ne riconosce la costo-efficacia rispetto alle terapie "Standard of care".

Precedentemente, nel corso dell'iter di valutazione provvisoria la commissione indipendente di esperti del NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) aveva ritenuto che dovessero essere presentati dati di confronto di fingolimod con la Best Supportive Care e con altri interferoni beta per le persone con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SMRR), come anche di fingolimod con natalizumab. Alla data del 1 dicembre 2011

la commissione indipendente di esperti del NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) ha emesso una seconda valutazione provvisoria ritenendo ancora insufficienti i dati presentati a supporto della valutazione di fingolimod. Sebbene il NICE abbia verificato che gli studi clinici documentino che fingolimod riduca le recidive della malattia più del doppio rispetto agli interferoni beta e abbia riconosciuto il valore innovativo del nuovo meccanismo di azione di fingolimod e della sua formulazione orale l'agenzia britannica non ha ritenuto che il farmaco abbia i requisiti di costo / efficacia, misurati con i parametri standard (QALY e ICER).

Nella valutazione finale (marzo 2012) il NICE ha riconosciuto che fingolimod è costo-efficace verso tutti gli interferoni e ha raccomandato l'uso di fingolimod per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SMRR) ad alta attività di malattia con un tasso di recidive invariato o aumentato e grave nonostante il trattamento con Interferoni beta (marzo 2012). Natalizumab è specificamente non raccomandato dal NICE per questa popolazione di pazienti.



## 11. Le valutazioni farmacoeconomiche disponibili

La valutazione del rapporto costo-efficacia di natalizumab vs fingolimod nei pazienti con SM recidivante è stata oggetto di uno studio americano. Infatti, è stato sviluppato un modello decisionale analitico per stimare il costo incrementale per evitare recidive rispettivamente di natalizumab e fingolimod. L'efficacia è stata misurata in termini di ricadute di Sclerosi Multipla evitate. I pazienti trattati con natalizumab hanno dimostrato una media di 0,74 recidive evitate ogni 2 anni vs 0,59 per il fingolimod. Pertanto, natalizumab ha dimostrato essere sia meno costoso (\$86,461 vs \$98,748 per due anni di trattamento) che più

efficace di fingolimod [13]. Tra i limiti di questa analisi è l'aver confrontato i risultati di studi differenti, su popolazioni diverse e non avere disponibilità di studi head-to-head. Inoltre il livello del prezzo di natalizumab è molto più basso negli Stati Uniti.

Il 5 ottobre 2011 è stato presentato il protocollo per una revisione sistematica per valutare l'impiego di fingolimod nel trattamento dei pazienti con Sclerosi Multipla remittente recidivante secondo i seguenti criteri:

1. riduzione della progressione della disabilità della malattia;
2. riduzione del tasso di recidive;

### 3. sicurezza del farmaco [14].

Inoltre, fingolimod è costo-efficace se confrontato con interferoni, come dimostrato da uno studio americano che ha confrontato fingolimod con IFN $\beta$ -1a, registrando dei costi

diretti per relapse evitate con fingolimod molto più bassi (\$82.016 vs \$91.141) e confermando il risultato se vengono inclusi nell'analisi anche i costi indiretti [15].



## 12. Valutazione economica condotta all'interno dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

Si riportano i risultati di una valutazione economica, contestualizzata alla realtà locale, condotta con lo scopo di esaminare il possibile impatto economico e organizzativo relativo all'introduzione della molecola fingolimod nella gestione del trattamento di pazienti affetti da Sclerosi Multipla (sono stati considerati i costi medi del primo anno di trattamento).

La gestione di tali pazienti comporta importanti conseguenze dal punto di vista economico sia per l'ammontare dei costi sanitari diretti ad essa collegati, sia per l'insorgere di costi indiretti, correlati alla mancata o ridotta produttività lavorativa dei soggetti colpiti, e di quelli intangibili, legati al deterioramento della qualità di vita. Sia i costi diretti che quelli indiretti aumentano con il decorso della malattia rendendo importante, dal punto di vista economico, l'utilizzo precoce delle opzioni terapeutiche maggiormente in grado di modificarne la progressione [5].

Pertanto l'analisi è stata così suddivisa:

- definizione delle strategie terapeutiche da porre a confronto;
- individuazione dei cost drivers e analisi dei costi diretti sanitari ad essi relativi;
- valutazione comparativa dell'impatto sul budget SSN delle strategie terapeutiche considerate;
- valutazione del costo di un episodio di relapse in pazienti affetti da Sclerosi Multipla, trattati all'interno dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine.

Per condurre l'analisi è stata condotta un'intervista ad un panel di clinici esperti nel trattamento della Sclerosi Multipla impegnati nel reparto della SOC di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine.

Il trattamento farmacologico della SM si compone di molecole che rallentano la progressione della malattia disease modifying drugs (DMD). Tra questi annoveriamo l'interferone beta1a-im, interferone beta 1a-sc e natalizumab per i quali sono così stati individuati differenti tipologie di percorsi terapeutici e le relative voci di costo:

1. costo del farmaco (Tabella 2);
2. esami di laboratorio;
3. visite di monitoraggio di tipo neurologico e non, calcolate in termini di tempo/persona relativo al personale medico;
4. impegno infermieristico calcolato in termini di tempo/persona;
5. prestazioni accessorie;
6. altri costi.

I costi sono calcolati nella prospettiva del SSN, tenendo quindi conto esclusivamente dei costi diretti sanitari. In particolare sono stati considerati i costi esclusivamente in grado di produrre un impatto sul budget.

Questi riguardano principalmente l'acquisizione, somministrazione dei farmaci e i test e gli esami di monitoraggio.

Le schede tecniche dei farmaci considerati non raccomandano alcuna premedicazione o trattamento profilattico per ridurre il rischio di tossicità, per cui questi costi non sono stati considerati.

I costi di acquisizione dei farmaci sono stati calcolati sulla base degli schemi posologici raccomandati nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Il costo d'acquisizione del farmaco è stato calcolato in base ai risultati della gara d'acquisto

relativa al biennio 2012-2014 sia per i farmaci ospedalieri (inseriti nel prontuario H) sia per i farmaci per i quali è prevista la distribuzione diretta (inseriti nel prontuario di continuità ospedale territorio – P-HT, con nota 65).

Invece, per stimare il costo di queste ricadute è stato utilizzato il sistema CSO, un sistema di calcolo dei costi di ogni episodio di ricovero basato su metodologia Health Patient Costing che l'azienda utilizza poiché fa parte del network di aziende sanitarie N.I.San. [16].

Le risorse sanitarie impiegate per la preparazione e la somministrazione dei farmaci comprendono il tempo di lavoro del personale sanitario utilizzato per la somministrazione, stimato sulla base delle indicazioni rilevate da personale esperto nella gestione quotidiana del farmaco.

Il tempo medio dedicato dall'infermiere per ogni infusione di natalizumab è stato invece calcolato pari a 60 minuti su 180 minuti, durata dell'intera infusione. Si consideri però che nel medesimo tempo l'infermiere è in grado di seguire due pazienti.

Il costo per minuto di lavoro del personale infermieristico e del medico neurologo è stato pari a rispettivamente € 0,42 e € 1,2 in base al costo orario standard 2011 del personale medico e infermieristico della Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine.

Invece, il costo unitario degli esami di laboratorio considerati nell'analisi è stato calcolato in base alle tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ed ambulatoriale fornita dal controllo di gestione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine.

La frequenza di esecuzione di ogni singola analisi e visita è stata stimata sulla base delle indicazioni fornite da un panel di esperti in accordo con il Riassunto Caratteristiche Prodotto dei farmaci e la propria esperienza di gestione dei pazienti.

Le analisi riportate di seguito vengono generalmente effettuate una volta sola, prima dell'inizio delle terapie con natalizumab e fingolimod, senza essere successivamente ripetute ai controlli annuali:

- GONADOTROPINA CORIONICA (Prova immunologica di gravidanza [U])
- VIRUS VARICELLA ZOSTER ANTICORPI Ig M (E.I.A.)
- VIRUS VARICELLA ZOSTER ANTICORPI Ig G (E.I.A.)

Per quanto riguarda la terapia con interferoni bisogna rilevare tra le voci di costo il tempo dedicato dall'infermiere al paziente per il training per l'auto somministrazione del farmaco e pari rispettivamente a 180 minuti (il paziente viene seguito per 3 volte consecutive) per quanto riguarda la terapia sottocutanea e 240 minuti se la terapia è intramuscolare.

Alla voce altri costi sono compresi il costo (espresso in tempo-persona/infermiere) per il prelievo e spedizione per la ricerca degli anticorpi anti-interferone (60 min)/anticorpi anti JVC per quanto riguarda gli interferoni e natalizumab, mentre per fingolimod comprende il costo del Day Hospital (DGR n.1535 "ricognizione delle tariffe per le prestazioni di assistenza ospedaliera per l'anno 2009 e approvazione del tariffario regionale 2009" il DRG 013 ha un valore di 319€ per il Day Hospital) per prima somministrazione e relativo controllo della bradicardia (si ritrova solo il primo anno di trattamento, negli anni successivi è sufficiente un elettrocardiogramma all'anno).

Di seguito sono riportati i costi di gestione del primo anno delle diverse terapie (Tabella 3). Tali costi di gestione diventeranno inferiori se si conduce l'analisi a tre anni (Tabella 4) e se si considera la gestione del paziente dal secondo anno in poi (Tabella 5).

TABELLA 2

COSTO DELLE DIVERSE TERAPIE CONSIDERATE					
NOME COMMERCIALE PRODOTTO	POSOLOGIA	PREZZO AL PUBBLICO PER UNITÀ POSOLOGICA (€)	PREZZO UNITARIO AGGIUDICATO PER UNITÀ POSOLOGICA (€)	COSTO TERAPIA MENSILE (€)	COSTO TERAPIA ANNUALE (€)
Natalizumab 300 mg soluz. per infusione ev 1 flac	300 mg ogni 4 settimane	2.681,09	1.575,76	1.575,76	20.484,88
Interferone beta 1a i.m. siringhe 6 MUI 0,5 ml + 4 aghi)	30mcg/settimana	294,24	172,45	689,81	8.967,53
Interferone beta 1a sc. 22 mcg siringhe preriempite 6 MUI/0,5 ml)	22 mcg 3 volte alla settimana	99,87	60,51	726,14	9.439,82
Interferone beta 1a sc. 44 mcg (siringhe preriempite 12 MUI/0,5 ml)	44 mcg 3 volte alla settimana	134,29	81,36	976,36	12.692,68
Fingolimod 0,5mg 28 cps	1 cps al giorno	106,09	56,25	1.575	20.475,00

TABELLA 3

GESTIONE DEL PRIMO ANNO DELLE DIVERSE TERAPIE			
	INTEFERONI	NATALIZUMAB	FINGOLIMOD
TOTALE ESAMI EMATOCHIMICI (€)	521,8	1.417,6	244,3
TOTALE VISITE RICHIESTE (NEUROLOGICA, ENDOCRINOLOGICA, OCULISTICA) (€)	126,9	201,3	164,7
TOTALE PRESTAZIONI RICHIESTE (RMN, RX TORACE, OCT, ELETTROCARDIOGRAMMA) (€)	420,9	448,8	488,4
TOTALE PERSONALE PER TRAINING/SOMMINISTRAZIONE (€)	40,95	163,80	-
ALTRI COSTI (€)	32,76	36,54	319,0
<b>TOTALE (€)</b>	<b>1.143,3</b>	<b>2.268,04</b>	<b>1.216,4</b>

TABELLA 4

GESTIONE TRIENNALE DELLE DIVERSE TERAPIE			
	INTEFERONI	NATALIZUMAB	FINGOLIMOD
TOTALE ESAMI EMATOCHIMICI (€)	521,8	1.406,6	226,9
TOTALE VISITE RICHIESTE (NEUROLOGICA, ENDOCRINOLOGICA, OCULISTICA) (€)	74,8	201,3	103,7
TOTALE PRESTAZIONI RICHIESTE (RMN, RX TORACE, OCT, ELETTROCARDIOGRAMMA) (€)	420,9	448,8	488,4
TOTALE PERSONALE PER TRAINING/SOMMINISTRAZIONE (€)	40,95	163,80	-
ALTRI COSTI (€)	15,96	36,54	106,3
<b>TOTALE (€)</b>	<b>1.074,4</b>	<b>2.196,01</b>	<b>925,3</b>

TABELLA 5

GESTIONE DELLE DIVERSE TERAPIE DAL SECONDO ANNO			
	INTEFERONI	NATALIZUMAB	FINGOLIMOD
TOTALE ESAMI EMATOCHIMICI (€)	521,8	1.401	219,2
TOTALE VISITE RICHIESTE (NEUROLOGICA) (€)	48,8	109,8	73,2
TOTALE PRESTAZIONI RICHIESTE (RMN, RX TORACE, OCT, ELETTROCARDIOGRAMMA) (€)	420,9	448,8	488,4
TOTALE PERSONALE PER TRAINING/ SOMMINISTRAZIONE (€)	-	163,80	-
ALTRI COSTI (€)	7,56	11,34	-
<b>TOTALE (€)</b>	<b>999,1</b>	<b>2.134,78</b>	<b>780,8</b>



## 13. Le ricadute

Il numero di ricadute annue di un paziente può essere considerato indice di peggioramento delle condizioni del paziente e quindi indice di alta attività della malattia.

In letteratura vi sono numerosi studi che dimostrano che il costo sociale della SM cresce con il progredire della disabilità [17-19] e che le recidive, in particolare nei pazienti più gravi, assorbono un elevato ammontare di risorse mediche [20].

Occorre considerare, infatti, che le recidive impongono un rilevante peso economico dovuto ai costi diretti correlati alla loro gestione clinica e ai costi indiretti, legati alla necessità di assentarsi dal lavoro per il paziente stesso o per i suoi familiari [18,21]. Le recidive ricorrenti sono associate a un incremento mensile dei costi, sia per la gestione della fase acuta, sia per il periodo di follow-up [21]. Sebbene molti pazienti abbiano un pieno recupero dalle recidive, soprattutto nelle prime fasi della malattia, altri vanno incontro a una residuale perdita di funzionalità che può dare luogo a costi di lungo periodo.

Considerando i costi totali della SM, è stato dimostrato che i pazienti con recidive costano cinque volte di più di quelli che non hanno avuto recidive [22].

In Italia, in particolare, il costo sociale e sanitario di una recidiva in pazienti con media disabilità risulta essere pari a € 4.400 [23]. Inoltre è stato stimato che nel nostro Paese i costi diretti per anno siano circa 3,5 volte

più elevati nei pazienti con recidive rispetto a coloro senza recidive ed i costi indiretti sono circa il doppio nei pazienti con recidive rispetto a quelli senza [23]. Inoltre, l'utilizzo di farmaci concomitanti è significativamente più elevato nei pazienti che hanno sperimentato una recidiva recente e in quelli con un elevato livello di disabilità [20].

Inoltre dati clinici evidenziano che è importante ridurre la frequenza e la gravità delle recidive nei pazienti con SM, poiché i pazienti con recidiva vanno incontro a una riduzione significativa della qualità della vita [24-29].

Pertanto è stata successivamente effettuata un'analisi circa la gestione degli episodi di relapse dei pazienti affetti da Sclerosi Multipla afferenti all'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine.

Per quantificare le ricadute dei pazienti trattati presso la Struttura Operativa Complessa (SOC) di Neurologia, sono stati considerati i Day Hospital (DH) con DRG 013 (Sclerosi Multipla e atassia cerebellare), diagnosi di malattia 340 (Sclerosi Multipla) e codice di procedura 9923 (iniezione di steroidi), con il quale si identifica l'episodio di relapse.

Utilizzando questo criterio risulta che nell'arco dei tre anni 260 pazienti hanno avuto delle ricadute, esitate in 400 DH, da cui si deduce che è alto il numero di pazienti che nel corso dei tre anni ha avuto più di una ricaduta.

Per stimare il costo di queste ricadute è stato utilizzato il sistema CSO, un sistema di

calcolo dei costi di ogni episodio di ricovero basato su metodologia Health Patient Costing che l'azienda utilizza poiché fa parte del network di aziende sanitarie N.I.San.

Basandosi sul costo dei ricoveri 2010, emerge che il costo di un DH neurologico con codice di procedura 9923, escluso il costo dei farmaci somministrati, è mediamente pari a 3.178€, di cui circa 350 per prestazioni diagnostiche (principalmente radiologiche).

Grazie a questo dato, è stato possibile calcolare i costi "cessanti" per la riduzione di ricadute, richiamando il paragrafo 7 punto 3, in cui si stima che la riduzione delle ricadute

che Fingolimod potrebbe apportare è di circa il 70% (Tabella 6).

È stato però utile ipotizzare anche uno scenario più prudente, considerando che alcuni costi sono semi-fissi: ad esempio il personale, il cui costo in realtà non diminuirà per la diminuzione di una sessantina di DH (diminuirà piuttosto il carico di lavoro).

Volendo fare quindi un'analisi solo sui costi variabili (Tabella 7), il costo di un DH neurologico con codice di procedura 9923 è di circa 385€. In questo caso la stima dei costi cessanti risulta essere:

TABELLA 6

STIMA DEL COSTO DELLE RICADUTE CON E SENZA L'INTRODUZIONE DI FINGOLIMOD NELLA PRATICA CLINICA								
			1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	TOTALE	COSTO DH SENZA FARMACI	
Pazienti in trattamento con Fingolimod			20	30	40	90		
% pazienti con ricadute	scenario senza Fingolimod	100%	20	30	40	90	3178	286.020
	scenario con Fingolimod	30%	6	9	12	27	3178	85.806
								200.214

TABELLA 7

STIMA DEL COSTO DELLE RICADUTE CON E SENZA L'INTRODUZIONE DI FINGOLIMOD NELLA PRATICA CLINICA PROIEZIONE CON COSTI SEMI-FISSI								
			1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	TOTALE	COSTO DH SENZA FARMACI	
Pazienti in trattamento con Fingolimod			20	30	40	90		
% pazienti con ricadute	scenario senza Fingolimod	100%	20	30	40	90	685	61.650
	scenario con Fingolimod	30%	6	9	12	27	685	18.495
								43.155



## 14. Conclusioni

All'interno della casistica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine la stima del numero di pazienti eleggibili al trattamento

con fingolimod nei tre anni, secondo quanto riportato dalle indicazioni terapeutiche nell'RCP, è stata pari a 67 pazienti.

Il numero relativo alla target population è stato inserito nel modello di Budget Impact, creato per valutare quale potrebbe essere l'impatto sul bilancio derivante dall'introduzione nel prontuario terapeutico ospedaliero di questo nuova molecola.

Sulla base degli studi clinici pubblicati, fingolimod permetterebbe la riduzione del numero di ricadute ed eviterebbe ore di infusione ed iniezioni sia ai pazienti, sia al personale infermieristico (**1136** iniezioni evitate, **5.865** ore di infusioni evitate confrontando fingolimod vs.natalizumab e vs. interferone).

Considerando lo scenario più conservativo la somministrazione orale di fingolimod potrebbe favorire una riduzione nella spesa sanitaria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine (gestione/monitoraggio del paziente e

relapse), stimata in circa € **122.853** al netto del costo del farmaco.

Alla luce della considerazioni sopra esplicitate, appare opportuno estendere l'impiego della nuova molecola all'interno dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine in quanto essa presenta sia risultati clinici di prim'ordine sia notevoli vantaggi legati prevalentemente alla possibilità di gestione domiciliare della nuova terapia da parte dei pazienti.

Tuttavia, l'utilizzo di fingolimod potrebbe determinare una variazione in aumento della spesa farmaceutica per SM pari al circa il 9% in tre anni.

Nella analisi dei costi, il presente studio non considera la prospettiva del paziente e la altrettanto importante prospettiva del Sistema Sanitario Regionale; per tali valutazioni si rendono pertanto necessari degli studi ad hoc.

## Bibliografia

- [1] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46:907-911.
- [2] Patti F, Amato M. P, Trojano M, Solaro C, Pappalardo A, Zipoli V, Portaccio E, Paolicelli A, Mennini F, Marcellusi A, Ricci C, Battaglia M. A Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study *Neurol Sci* (2011) 32:787-794.
- [3] Atlas of MS Database - Multiple Sclerosis International Federation."http://www.atlasofms.org." 29-4-2011.
- [4] Millefiorini E, Cortese A, Barletta G, Bellantonio P, Batocchi AP et al. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Mult Scler* 2010 December;16(12):1432-6.
- [5] Berto P, Amato MP, Bellantonio P, Bortolon F, Cavalla P, Florio C, Lugaesi A, Montanari E, Rottoli M, Simone IL, Zaffaroni M, The direct cost of patients with multiple sclerosis: a survey from Italian MS centres. *Neurol Scie* (2011) 32:1035-1041.
- [6] Massberg S, Ulrich H. von Andrian, Fingolimod and Sphingosine-1-Phosphate — Modifiers of Lymphocyte Migration *N Engl J Med* 2006; 355:1088-1091.
- [7] Kappos L, Radue E, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld P, Calabresi P, Selmani K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, for the FREEDOMS Study. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *Group N Engl J Med* 2010; 362:387-401 February 4, 2010.
- [8] Jeffrey A. Cohen J, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, James Jin J, Stites T, Wu S, Aradhya S, Kappos L, for the TRANSFORMS Study Group\* Oral Fingolimod vs. Intramuscular Interferon in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. Vol.362 No.5, Feb 4, 2010.
- [9] Panitch H, Goodin D, Francis G et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59:1496-1506.
- [10] Durelli L, Verdun E, Barbero P et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; 359:1453-1460.
- [11] Mikol D, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7:903-914
- [12] Wolansky L, Cook S, Skurnick J, Lincoln J. Betaseron vs. Copaxone in MS with triple dose gadolinium and 3-T MRI end-points (BECOME): announcement of final primary study outcome. *Mult Scler* 2007; 13 (Suppl. 2):207
- [13] O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of Natalizumab versus Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2011;14(5):617-27. Epub 2011 Jul 22
- [14] Shaneh Saz A, Firwana BM, Hasan R, Kojan S, La Mantia L, Filippini G, Fingolimod for relapsing remitting multiple sclerosis (Protocol) 2011.
- [15] Agashivala NV. The Cost-Effectiveness of Fingolimod in the Treatment of Patients With Relapsing Remitting

- Multiple Sclerosis (RRMS). Academy of Managed Care Pharmacy Annual Meeting & Showcase Minneapolis, MN April 27-29 2011.
- [16] Crupi D, Lagostena A, Pasdera A, Costi standard ricoveri. Casa ed. Franco Angeli, maggio 2010
- [17] Amato M et al. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol* 2002;249:152-63.
- [18] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918-26.
- [19] Pugliatti M. et al. Cost of disorders of the brain in Italy, *Neurol Sci.* 2008 Apr;29(2):99-10.
- [20] Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2006a;7 Suppl 2:S96-104.
- [21] Parkin D, Jacoby A, McNamee P et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:144-9.
- [22] Al-Sabbagh A, Cisternas M, Foreman A, Miller D, Bennett R. Impact of relapses in total costs of care for patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:S5-6.
- [23] Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ* 2006b;7 Suppl 2:S45-54.
- [24] Lensch E, Matzke M, Peterit HF et al. Identification and management of cognitive disorders in multiple sclerosis—a consensus approach. *J Neurol* 2006;253 Suppl 1:I29-31.
- [25] Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:91-100.
- [26] Dalton EJ, Heinrichs RW. Depression in multiple sclerosis: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 2005;19:152-8.
- [27] O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008;137:96-111.
- [28] Hoogervorst EL, Eikelenboom MJ, Uitdehaag BM, Polman CH. One year changes in disability in multiple sclerosis: neurological examination compared with patient self report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:439-42.
- [29] Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006;12:209-14.
- [30] Singer BA. Initiating oral fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(4)269-275.

### Linkografia

<http://www.medilexicon.com/drugs/gilenya.php>

<http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2388.pdf>

<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32011000754&UserID=0>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human\\_med\\_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true)

[http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR)

<http://www.nelm.nhs.uk/en/Original-search/?parent=13642&query=Fingolimod>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human\\_med\\_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d1248](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d1248)

<http://udine.terap.it/default.php?width=1024&height=768&browsapp=Microsoft>

<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/MSDrugDraftGuidance.jsp>

<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave20/71/Consultation/DraftGuidance>

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane>

<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/MSDrugNotCostEffectiveSaysLatestDraftGuidance.jsp>

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/sclerosi/epid.asp>

<http://www.aism.it>

<http://www.saluter.it>



QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 11

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH