

Principio attivo (nome commerciale)	Fingolimod (GILENYA)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>GILENYA 0,5 mg 28 capsule rigide</p> <p>Posologia La dose raccomandata di Gilenya è una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.</p> <p>Prezzo al pubblico (iva inclusa): 2970,72 euro per confezione; 106,09 euro per capsula</p> <p>Classe A Ditta: Novartis</p>	
Indicazione terapeutica	<p>Gilenya è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 una 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.</li> </ul> <p>oppure</p> <p>Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con una 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.</p>	
Classificazione:	<p>Innovazione tipo A ("assoluta"); Innovazione tipo B ("me-too"); sì Non-innovativo:</p>	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	38.725 euro annui per paziente (prezzo al pubblico)	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non riportato
	Ipotesi di spesa annua	<p>Considerando la quantità inizialmente richiesta, l'ipotesi di spesa annua è pari a 148.536 euro (prezzo al pubblico con iva); si tratta, come è evidente, di una sottostima rispetto a valori più realistici che però al momento non è possibile prevedere con esattezza.</p> <p>Fingolimod si colloca nella stessa fascia di costo per paziente di natalizumab e soprattutto rappresenta, con natalizumab, una delle due scelte che il clinico ha a disposizione per trattare i pazienti che non rispondono all'interferone.</p>

		Nel 2011, la nostra AV ha utilizzato un totale di 471 fiale di natalizumab per una spesa totale di euro 1.262.000 come prezzo la pubblico e di euro 742.000 come prezzo di cessione ad ESTAV Centro. Nel 2012, sarà opportuno monitorare l'andamento di spesa della somma di questi due farmaci (oltre che le loro due rispettive quote-parti di spesa) per interpretare correttamente la tendenze prescrittiva 2012 in questa area terapeutica.
		<u>Informazioni principali</u>
Comparator	Interferone beta 1a, glatiramer acetato, natalizumab.	
"Place in therapy" secondo Micromedex	Fingolimod is indicated to treat relapsing forms of multiple sclerosis (MS) to reduce the frequency of clinical exacerbations and to delay the accumulation of physical disability. Fingolimod reduced the relapse rate in patients with relapsing remitting MS in a 2-year randomized controlled trial (RCT) that compared fingolimod to placebo (n=1272) and in a 1-year RCT that compared fingolimod with interferon beta-1a (n=912).	
Sicurezza		



Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Sclerosi Multipla relapsing-remitting	interferone1 a i.m. 30 µg /settimana (mesi 0-12) poi fingolimod 0.5 mg (N=167) (mesi 13-24)	Prosecuzione di interferone beta-1a (INF) i.m. 30 µg /settimana (N=341) (mesi 0-12)  NB: Il disegno del confronto di maggiore interesse è "dopo-vs-prima" e cioè mesi 13-24 con fingolimod vs mesi 0-12 con IFN	Numero di ricadute ad un anno	RR = 0,49 (95%CI: 0,31-0,77)  crude rates per fingolimod 0.5mg vs INF = 52/167 vs 80/167	Khatri* (2011) <sup>1</sup>
				yRR ratio=0,70 (95%CI: 0,49-1,00 (p=0,049))	
	interferone1 a i.m. 30 µg /settimana (mesi 0-12) poi fingolimod 1.25 mg (N=174) (mesi 13-24)		yRR ratio(tasso annualizzato della riduzione di ricadute) a due anni	RR= 0,46 (95%CI: 0,29-0,73)  crude rates fingolimod 1.25 vs INF = 41/174 vs 70/174	
				yRR ratio=0,64 (95%CI:0,43-0,94)	



Sclerosi Multipla relapsing-remitting	fingolimod 0.5 mg (N=426)	interferone beta-1a i.m. 30 µg/settimana (N=435)	yRR ratio ad un anno	Fingolimod vs IFN: 0,16(95%CI:0,12 -0,21 ;p<0.001)	Cohen (2010) <sup>2</sup>
	fingolimod 1.25 mg (N=431)			Fingolimod vs IFN: 0,20(95%CI:0,16 -0,26 ;p<0.001)	
Sclerosi Multipla relapsing-remitting	fingolimod 0.5 mg (N=425)	placebo (N=418)	yRR ratio a due anni	Fingolimod vs IFN: 0,18 (95%CI:0,15-0,22)	Kappos (2010) <sup>3</sup>
	fingolimod 1.25 mg (N=429)			Fingolimod vs IFN: 0,16 (95%CI:0,13-0,19)	

\* Lo studio di Khatri et al. è un'estensione dello studio di Cohen et al. Quest'ultimo studio è un RCT a tre bracci dove il trattamento era costituito da fingolimod 0,5 mg/die e fingolimod 1,25 mg/die ed il controllo era costituito da interferone1a somministrato per i.m. 30 µg/settimana; i risultati sono stati valutati ad un anno di trattamento. Lo studio di Khatri et al. sottopone i pazienti precedentemente trattati con interferone ad un ulteriore anno di trattamento con fingolimod 0,5 mg/die oppure 1,25 mg/die. I pazienti precedentemente trattati con fingolimod continuano il trattamento con i rispettivi dosaggi. I risultati riportati in tabella confrontano il tasso di ricadute nello stesso gruppo di pazienti "dopo vs prima" lo switch da interferone (1° anno) a fingolimod diversi dosaggi(2° anno).



Confronti indiretti\*

Indicazione	Testa a testa indiretto di fingolimod con	End-point	Risultato (RR)	Autore (anno)	Trattamento del gruppo di controllo in comune
Sclerosi Multipla relapsing-remitting	Glatiramer acetato	Nessuna ricaduta ad un anno	1,23(95%CI: 1,10-1,34)	Del Santo (2011) <sup>4</sup>	Placebo
Sclerosi Multipla relapsing-remitting	Natalizumab	Nessuna ricaduta ad un anno	0,93(95%CI:0,82-1,07)	Del Santo (2011) <sup>4</sup>	Placebo

\*vedi Figura 1 per la visualizzazione grafica dei risultati

Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo al pubblico	Numero di unità posologiche necessarie per un anno di trattamento	Costo terapia per paziente per anno (IVA inclusa)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Fingolimod (Gilenya)	28 cps 0.5 mg	2970,72	365 cps	38.725	Nuovo prodotto



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

Spesa per paziente (posologia/durata) delle alternative terapeutiche disponibili in Area Vasta

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo al pubblico (Prezzo Estav Centro) (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un anno di trattamento	Costo terapia per paziente per anno Prezzo al Pubblico (Prezzo di cessione Estav centro) (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Glatiramer acetato (Copaxone)	28sir 20mg/ml	1206,17 (668,80)	365 fiale da 20 mg	15.723 (8.718)	Delibera 715P/10
Natalizumab (Tysabri)	1FL 300MG 15ML	2.681,09 (1584,03)	13 fiale da 300 mg	34.854 (20.592)	Delibera 715P/10
INF Beta 1b (Betaferon)	15 conf. 0,25 mg/ml	1.275,04 (695,24)	183 fiale da 0,25 mg	15.556 ( 8.479)	Delibera 377P/11
INF Beta 1b (Extavia)	15 conf. 0,25 mg/ml	1.275,04 (514,65)	183 fiale da 0,25 mg	15.556 (6.279)	Delibera 377P/11
INF Beta 1a (Avonex)	4 sir. 30 mcg/0,5 ml	1.176,96 (695,36)	52 fiale da 30 mcg	15.300 (9.040)	Delibera 715P/10



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

INF Beta 1a (Roferon)	12 sir 44 mcg	1.611,39 (971,66)	156 fiale da 44 mcg	20.948 (12.623)	Delibera 715P/10
INF Beta 1a (Roferon)§	4 cartucce multidose da 66 mcg/1,5 ml	1198,42 (722,64)	104 cartucce da 66 mcg	31.159 (18.789)	Delibera 715P/10

INF= Interferone

§In area vasta sono disponibili anche dosaggi di Roferon pari a 22mcg ma vengono impiegati solo per l'inizio della terapia. Per questo motivo non sono stati inseriti nella presente tabella.



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

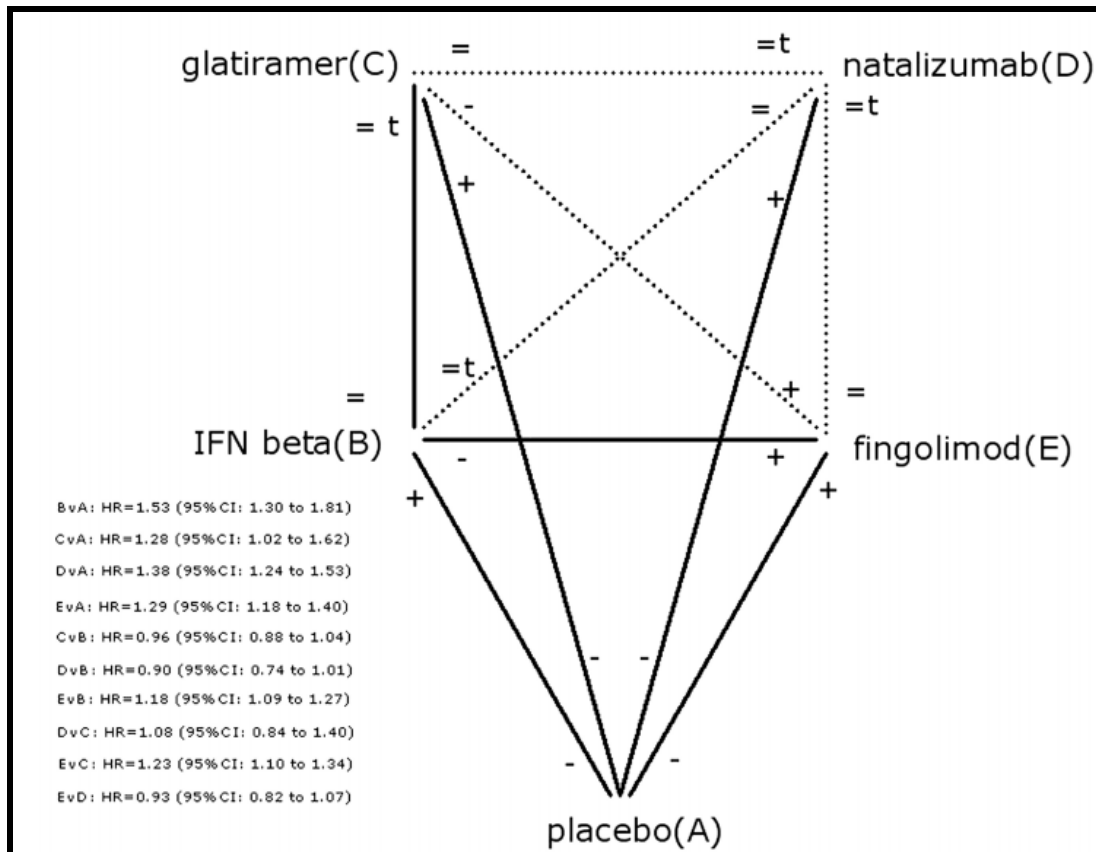
P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

Rapporto costo-efficacia	Dalla valutazione effettuata dai membri della commissione del NICE, l' ICER per il fingolimod, quando confrontato con un comparator costituito in uguali proporzioni di best supportive care, Avonex and Rebif, dovrebbe approssimarsi al valore di £40,000 (oltre 50.000 euro) per QALY guadagnato.
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Non riportato
Data di redazione della scheda	30/12/2011
Commenti dell'estensore della scheda:	<p>Il principale vantaggio della terapia con fingolimod è rappresentato dalla somministrazione orale. La sua efficacia è stata comprovata da due studi clinici che ne dimostrano la superiorità nei confronti dell'Interferone beta 1<sup>1,2</sup> ma l'effetto a lungo termine del trattamento continuativo con Fingolimod deve ancora essere definito. I risultati della metanalisi a rete<sup>4</sup> possono far ritenere che i due farmaci (Gylenia e Tysabri) abbiano efficacia confrontabile. Tuttavia, la mancanza di studi di confronto diretto con altri immunosoppressori e, soprattutto, con natalizumab non consente attualmente di definire un esatto place in therapy per fingolimod.</p> <p>Poiché il quesito principale nella gestione dei pazienti non responsivi ad interferone è costituito dal rischio di PML (progressive multifocal leucoencephalopathy) nei pazienti "switchcati" a natalizumab, si riportano gli ultimi aggiornamenti di letteratura su questo punto:<sup>5</sup></p> <p style="text-align: center;">" The risk of developing PML increases with longer treatment duration. As of January, 2011, the risk is 0.3/1000 for patients treated up to 24 months; 1.5/1000 for patients treated 25-36 months; 0.9/1000 for patients treated 37-48 months. Data beyond 4 years of treatment are limited. Updated 10/27/11: According to information released by Biogen Idec, as of October 4, 2011, there have been 170 confirmed cases of PML among people who have used Tysabri after it became available for prescription in July 2006."</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	Il profilo clinico di fingolimod non è stato ancora ben definito nel confronto con i comparators e soprattutto con natalizumab. Tuttavia, fingolimod presenta un importante aspetto di innovatività rappresentato dalla somministrazione orale. Si ritiene pertanto opportuno inserirlo nel prontuario di Area Vasta.





Figura 1. Metanalisi a rete delle opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento della sclerosi multipla relapsing-remitting. Endpoint: proporzione di pazienti relapse-free a 12 mesi. Abbreviazioni: HR = hazard ratio.



Richiesta Portale numero:	2537
---------------------------	------

## BIBLIOGRAFIA

1. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 Jun;10(6):520-9. Epub 2011 May 13.
2. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15.
3. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
4. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. early release 2011 Nov 5.
5. National Multiple Sclerosis Society. Website. News section. URL <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/treatments/medications/natalizumab/index.aspx> accessed on 30 December 2011.

