

Sclerosi multipla: migliori risultati con switch da interferone a fingolimod



10 giugno 2013

Due nuove analisi dello studio di fase III TRANSFORMS, presentate in occasione del 23° Congresso della European Neurological Society (ENS) che si svolge in questi giorni a Barcellona, hanno dimostrato l'efficacia del farmaco fingolimod relativamente a tutti i quattro principali outcomes di malattia: perdita di volume cerebrale, lesioni attive (misurate con RM), tasso di recidiva e progressione della disabilità.

Miglioramenti sono stati osservati nei pazienti passati dal trattamento standard con interferone (interferone beta-1a) a fingolimod nei 12 mesi successivi al passaggio e fino alla fine dello studio di estensione a 4 anni e mezzo^{1,2}.

La nuova analisi ha valutato l'associazione tra le misure dell'attività della malattia (recidive, progressione della disabilità a 3 mesi o attività alla RM) nel primo anno di terapia e i risultati clinici a lungo termine. Fingolimod ha aumentato di quasi il 50% (dal 44,3% al 66,0%) la percentuale dei pazienti liberi da malattia dopo il passaggio da interferone nel primo e fino al secondo anno¹. I pazienti con attività della malattia alla fine del primo anno hanno maggiori probabilità di restare liberi da malattia (OR= 0,63-0,35, p<0,05) durante i successivi 3 anni e mezzo della fase di estensione dello studio¹.

Un'analisi post-hoc ha dimostrato che i pazienti che hanno avuto attività di malattia nell'anno precedente l'arruolamento nello studio, già trattati con una terapia disease-modifying, hanno ottenuto un beneficio prolungato con fingolimod, con un tasso annualizzato di recidive (ARR, Annualized Relapse Rate) più basso rispetto a coloro cui era stato somministrato interferone nel primo anno (ARR nel range 0,19-0,22 vs. 0,31-0,32, rispettivamente)².

Nei pazienti passati da interferone a fingolimod, l'ARR si è ridotto dopo un anno di più del 50% (da un ARR 0,33-0,37 con interferone a un ARR 0,14-0,16 con fingolimod) ed il valore è rimasto basso fino alla fine dello studio – a 4 anni e mezzo².

Un'ulteriore analisi ha dimostrato che, a prescindere dal precedente trattamento e dall'attività della malattia, la perdita di volume cerebrale è risultata notevolmente ridotta (di circa il 50%) dopo un anno nei pazienti che avevano assunto fingolimod rispetto a quelli che avevano assunto interferone; il tasso di perdita si manteneva ridotto fino alla fine dello studio in corso di trattamento con fingolimod².

Analogamente, è stato osservato un rallentamento e una riduzione nel tasso di perdita di volume cerebrale nei pazienti passati da interferone a fingolimod dopo 1 anno². Fingolimod è l'unica terapia approvata per la sclerosi multipla che negli studi si è dimostrata capace di ridurre costantemente la perdita di volume cerebrale, con un effetto importante riscontrabile già nei primi sei mesi³⁻⁵. Un tasso ridotto di perdita di volume cerebrale con fingolimod è stato confermato fino a quattro anni negli studi di fase III, e fino a sette anni nei pazienti che avevano completato uno studio di fase II^{6,7}. La perdita di volume cerebrale nella sclerosi multipla è un fenomeno che si manifesta precocemente ed è un predittore di disabilità a lungo termine⁸.

Ulteriori dati presentati in occasione del congresso dell'ENS (11 giugno 2013) dimostrano come fingolimod sia un trattamento efficace per la sclerosi multipla grazie alla sua azione ben caratterizzata sul sistema immunitario e al suo potenziale effetto diretto sul sistema nervoso centrale^{9,10}.

Fingolimod è la prima terapia orale approvata per il trattamento delle forme recidivanti-remittenti di sclerosi multipla (SM) ed è il primo di una nuova classe di composti chiamati modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR)^{16,17}. Si ritiene che fingolimod contrasti in due modi i processi distruttivi che causano la progressione della malattia, agendo non solo sul sistema immunitario per ridurre il danno infiammatorio, ma anche sul sistema nervoso centrale (SNC) per promuovere la neuroprotezione e la neuroriparazione¹⁷. Fingolimod è ritenuto in grado di agire impedendo ai linfociti (le cellule che causano infiammazione e danno nel SNC) di abbandonare i tessuti linfatici, riducendo così il loro ingresso nel SNC e il potenziale danno^{16,17}. Fingolimod è anche in grado di oltrepassare la barriera sangue-cervello e intervenire sul processo neurodegenerativo nel cervello e nel midollo spinale^{16,17}.

Fingolimod è l'unico trattamento orale per la SM a offrire una riduzione rapida e a lungo termine del tasso di perdita di volume cerebrale e un'efficacia elevata e costante per quanto riguarda tutte le principali misure di attività della malattia^{3-6,18-19}. Nei trial clinici, fingolimod ha dimostrato un profilo di sicurezza ben caratterizzato e un favorevole profilo di tollerabilità^{4,5}. Gli effetti collaterali più comuni sono stati mal di testa, aumento degli enzimi epatici, influenza, diarrea, dolore alla schiena e tosse^{4,5}. A oggi, sono stati trattati con fingolimod circa 63.000 pazienti, dimostrando un profilo beneficio-rischio positivo negli studi clinici e nella pratica clinica²⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Hartung et al. Relationship between early disease activity and long-term clinical outcome: Results from the phase 3 TRANSFORMS study extension at 4.5 years in relapsing-remitting multiple sclerosis. European Neurological Society, June 9, 2013 P380.
2. Montalban et al. Long-term efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis previously treated with interferon beta-1a or disease-modifying therapies: A Post-hoc analysis of the TRANSFORMS 4.5 year extension study. European Neurological Society, June 10, 2013 P539.
3. Chin PS, Calabresi PA, Zhang Y, von Rosenstiel P, Kappos L. Early effect of fingolimod on clinical and MRI related outcomes in relapsing multiple sclerosis. Poster presented at: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France. Abstract P459.
4. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al; for FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; for TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-415.
6. Cohen J, et al. Fingolimod-effect on brain atrophy and clinical/MRI correlations in Three Phase 3 studies – TRANSFORMS, FREEDOMS and FREEDOMS II. Abstract presented at AAN, San Diego, March 2013.
7. Antel J, Montalban X, O'Connor P, et al. Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Poster presented at: 64th AAN Annual Meeting; April 21-28, 2012; New Orleans, LA. Poster P01.129.
8. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al; on behalf of the MAGNIMS Study Group. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 March 23.
9. Brinkmann et al. Primary target of fingolimod in the CNS and its role in pro-inflammatory cascade: sphingosine 1-phosphate receptor subtype-1 (S1P1). European Neurological Society, June 11, 2013 P846.
10. Slowik et al. FTY720 is neuroprotective after toxin-induced central nervous system demyelination. European Neurological Society, June 11, 2013 P850.
11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001747/>. Accessed May 2013.
12. <http://www.mssociety.org.uk/what-is-ms/information-about-ms/about-ms>. Accessed May 2013.
13. <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/symptoms/index.aspx>. Accessed May 2013.
14. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS [online]. Available at: www.atlasofms.org. Accessed May 2013.
15. <http://emsp.org/multiple-sclerosis/ms-fact-sheet>. Accessed May 2013.
16. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009;158(5):1173-1182.
17. Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2010 March-April;33(2):91-101.
18. Montalban X, Barkhof F, Comi G, et al. Long-term comparison of fingolimod with interferon beta-1a: results of 4.5-year follow-up from the extension phase III TRANSFORMS study Poster presented at: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France. Abstract P517.
19. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. Phase 3 FREEDOMS study extension: fingolimod (FTY720) efficacy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving continuous or placebo-fingolimod switched therapy for up to 4 years. Poster presented at: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France. Poster P979.
20. Novartis, dati in archivio.