



Scheda informativa: Gilenya® (fingolimod)

Data di redazione: 15-10-2020

Nome commerciale	Gilenya®
Principio attivo	Fingolimod
Indicazione oggetto di valutazione	<p><u>Indicazione autorizzata:</u> in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante- remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease modifying; oppure - pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente. <p><u>Indicazione rimborsata SSN:</u> in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante- remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. 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 o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi; oppure - pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente



	effettuata.
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Estensione delle indicazioni all'età pediatrica dai 10 a <18 anni
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 890 del 04-09-2020 GU n. 229 del 15-09-2020
Ditta produttrice	Novartis Farma SpA
ATC e descrizione	L04AA27 Immunosoppressori, Immunosoppressori selettivi
Formulazione	capsule rigide
Dosaggio	0,5 mg; 0,25 mg
Posologia	Pz pediatriche ≤40 kg: 1 cps da 0,25 mg/die; Pz pediatriche >40 kg e adulti: 1 cps da 0,5 mg/die.
Meccanismo di azione	Fingolimod è un immunosoppressore che, dopo fosforilazione, è in grado di modulare il recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosinachinasi, fingolimod si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato che si lega al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti, attraversa la barriera ematoencefalica per legarsi al recettore S1P1 collocato sulle cellule del sistema nervoso centrale (SNC). Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, ne inibisce la capacità di fuoriuscire dai linfonodi, determinando una redistribuzione dei linfociti. Questa redistribuzione riduce l'infiltrazione di linfociti patogeni nel SNC dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione di nervi e nel danno tissutale.
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	Sì, per la sola indicazione terapeutica pediatrica
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	Sì
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – centri sclerosi multipla (RRL)
Nota AIFA	No
PT/PHT	Inserito in PHT ma distribuito attraverso l'erogazione diretta esclusiva



Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	28 cps da 0,5 mg; 28 cps da 0,25 mg: 1.800,00 €
Ulteriori condizioni negoziali (qualora previste)	<p>Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.</p> <p>La ditta rinuncia al beneficio economico della sospensione delle riduzioni di legge di cui alle determinate AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006, derivante dal riconoscimento dell'innovatività.</p>
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p>Sì, si elencano i principali criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività, con indicazione se il paziente è stato sottoposto a terapia per almeno 12 mesi (a) oppure no (b); <p>a. Per il paziente sottoposto a un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease-modifying:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paziente <i>non responder</i> ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente almeno un anno) con almeno una terapia disease-modifying; - paziente con almeno una ricaduta negli ultimi 12 mesi e/o che presenta rispetto all'anno precedente un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi durante la terapia con almeno una terapia disease-modifying; - paziente con almeno 9 lesioni in T2 o almeno 1 lesione captante mezzo di contrasto o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM; - numero di ricadute con esiti negli ultimi 12 mesi (secondo i criteri di Mc Donald); - numero lesioni iperintense in T2, di lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente aumentate di volume rispetto ad un altro recente esame RM, di lesioni captanti mezzo di contrasto; - indicazione della terapia immunomodulante precedentemente somministrata (permessa la scelta multipla). <p>b. Per il paziente che non è stato sottoposto a un trattamento di almeno 12 mesi con almeno una terapia disease-modifying:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paziente in fase rapidamente peggiorativa con 2 o più recidive disabilitanti in un anno precedente;



	<p>- paziente con almeno 1 lesione in T1 GD positivo o un incremento significativo del carico lesionale in T2 rispetto alla RM precedente (effettuata di recente);</p> <p>- numero di lesioni in T1 GD positivo, incremento del carico lesionale in T2 rispetto alla RM precedente (effettuata di recente).</p> <p>Per entrambe le categorie di pazienti (a o b):</p> <ul style="list-style-type: none"> • non è permessa l'associazione ad altri farmaci antineoplastici o immunosoppressori; • la funzionalità epatica deve essere normale o, qualora non lo sia, allo stadio Child Pugh A o B; • non evidenziare: sindromi da immunodeficienza, alto rischio di infezioni opportunistiche, infezione attiva severa o cronica attiva (tipo epatite C), tumore maligno in fase attiva, problemi CV di varia natura nei 6 mesi precedenti (infarto, angina, TIA,..), stato di gravidanza. <p>Alcuni dei criteri presenti nella rivalutazione, obbligatoria ogni 6 cicli, sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verifica che la malattia non sia evoluta a una forma <i>secondariamente progressiva</i> (blocco); - la verifica della presenza della RM a 6, 12 mesi e poi ogni anno dall'inizio della terapia; - verifica dell'assenza di controindicazioni alla continuazione della terapia o alla comparsa di eventi avversi che ne stabiliscono la sospensione (Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva). <p>Nella scheda è riportata la definizione di ricaduta: <i>comparsa di almeno un nuovo sintomo neurologico dovuto a sclerosi multipla o un peggioramento di un sintomo/i persistente/i, che persiste almeno 24 h e che determina la modificazione di almeno 1 punto in uno o più sistemi funzionali o almeno 0.5 punti nella EDSS. Un sintomo è parte di nuova ricaduta se inizia dopo almeno 30 gg dalla conclusione della ricaduta precedente.</i></p>
<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?</p>	<p>Sì, il farmaco è già autorizzato per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività negli adulti.</p> <p>Centri individuati dalla Regione Veneto con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 44 del 19.04.2019 (Allegato 1)</p>
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? Se sì, indicare i riferimenti del</p>	<p>Da settembre 2014 è permesso l'impiego di natalizumab (Tisabry®) attraverso la Legge 648/96</p>



decreto di autorizzazione	per i pazienti di età compresa fra i 12 ed i 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.
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla Regione Veneto?	Centri regionali specializzati (DGR n. 2707 del 29.12.2014, Allegato A) - AOPD: Centro per la sclerosi multipla, UOC Neurologia; - AOVR: Centro per la sclerosi multipla, UOC Neurologia B
Sono presenti requisiti specifici per i Centri che trattano la patologia in oggetto?	I Centri per la gestione della sclerosi multipla sono classificati in Hub, Spoke PS e Spoke, in base a quanto stabilito dalla DGR n. 771/2014 (e riportato nel PDTA approvato con DGR n. 758/2015): - Hub: UOC Neurologia con bacino di utenza ≥ 700.000 abitanti; - Spoke PS: UOC Neurologia geograficamente lontane dal centro Hub ma con esperienza nella somministrazione di medicinali soggetti a registro; - Spoke: tutte le altre UOC Neurologia.
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor oppure relative all'indicazione in oggetto? Se si, indicare gli estremi del Decreto di autorizzazione	Presente un PDTA regionale approvato con DGR n. 758/2015 che risulta da aggiornare nella sezione dei farmaci. Il PDTA non considera l'età pediatrica.
Stima dei pazienti in Regione Veneto che, a regime, saranno trattati con il farmaco in oggetto.	Dal flusso Anagrafe Esenzioni AUR risultano 32 pazienti con sclerosi multipla nella fascia di età tra 10 e 17 anni (cod. esenzione 046). I pazienti eleggibili alla terapia sono stimati in circa 13 per la Regione Veneto con un possibile trattamento di circa 5 pazienti nel primo anno.
Place in therapy	Le LG indicano come possibili trattamenti di I linea l'interferone beta 1a, 1b e il glatiramer acetato* (Waldam A et al. Lancet Neurol 2014; 13: 936-48). Fingolimod si pone come terapia di II linea. <i>*L'analisi delle schede tecniche di tali medicinali esplicitano nella sezione 04.2 inerente la posologia e modalità di somministrazione, che non sono stati condotti studi specifici sulla popolazione considerata ma identificano dei dosaggi somministrabili desunti da studi retrospettivi o da altri dati pubblicati.</i>
Analisi dei costi	Per l'età pediatrica (oggetto della presente istruttoria), il costo annuale SSN al netto delle riduzioni temporanee di legge e dello sconto confidenziale, IVA incl., risulta: - per fingolimod 0,25 mg/die o 0,5 mg/die: 20.033 € (prescrivibile per i pazienti dai 10 ai 18 anni)



	- per natalizumab 300 mg ev ogni 4 sett.: 22.185 € (prescrivibile attraverso la L. 648/96 per i pazienti dai 12 ai 18 anni. Essendo un infusionale, deve essere considerato anche il costo aggiuntivo inerente la somministrazione endovenosa).
--	---

Allegato 1. Elenco dei Centri regionali autorizzati alla gestione dei trattamenti per la sclerosi multipla.

Allegato A al Decreto n. 44 del 19 APR. 2019

pag. 1/1


CENTRI AUTORIZZATI ALLA GESTIONE DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER LA SCLEROSI MULTIPLA

- Nota 65: Interferone beta-1a, Interferone beta-1b, Glatiramer, Fingolimod, Teriflunomide, Dimetilfumarato, Peg-interferone beta-1a
- Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina
- Sativex®

HUB	SPOKE PS^o	SPOKE[^]
- IFN β-1a, IFN β-1b, peg IFN β-1a, glatiramer, teriflunomide, dimetilfumarato; - Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina; - Sativex®	- IFN β-1a, IFN β-1b, peg IFN β-1a, glatiramer, teriflunomide, dimetilfumarato; - Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribina; - Sativex®	- IFN β-1a, IFN β-1b, peg IFN β-1a, glatiramer, teriflunomide, dimetilfumarato; - Sativex®
U.O. Neurologia Treviso AULSS 2 Marca Trevigiana	U.O. Neurologia Belluno - AULSS 1 Dolomiti U.O. Neurologia Feltre - AULSS 1 Dolomiti U.O. Neurologia Asolo - AULSS 2 Marca Trevigiana	U.O. Neurologia Conegliano - AULSS 2 Marca Trevigiana
U.O. Neurologia Mestre AULSS 3 Serenissima	U.O. Neurologia Portogruaro - AULSS 4 Veneto Orientale U.O. Neurologia Venezia - AULSS 3 Serenissima U.O. Neurologia Mirano - AULSS 3 Serenissima	-
U.O. Neurologia Vicenza AULSS 8 Berica	U.O. Neurologia Bassano - AULSS 7 Pedemontana	U.O. Neurologia Thiene - AULSS 7 Pedemontana U.O. Neurologia Arzignano - AULSS 8 Berica
Dipartimento Neuroscienze A.O.U.I. Verona	U.O. Neurologia Legnago - AULSS 9 Scaligera	U.O. Neurologia Casa di Cura Pederzoli Peschiera del Garda U.O. Neurologia Ospedale Sacro Cuore Negrar
Clinica Neurologica A.O. Padova	U.O. Neurologia Rovigo - AULSS 5 Polesana U.U.OO. Neurologia Padova, Camposampiero, Cittadella - AULSS 6 Euganea	U.O. Neurologia Cittadella - AULSS 6 Euganea U.O. Neurologia Piove di Sacco - AULSS 6 Euganea U.O. Neurologia Monselice - AULSS 6 Euganea

^oPS = prescrizione e somministrazione; interagisce con il Centro Hub di riferimento attraverso un PDTA condiviso: la selezione dei pazienti da trattare con Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab e Sativex® rimane in carico al Centro Hub, con cui il Centro Spoke PS concorda la terapia prima dell'inizio del trattamento.

[^] = interagisce con il Centro Hub di riferimento attraverso un PDTA condiviso: la selezione dei pazienti da trattare con Sativex® rimane in carico al Centro Hub, con cui il Centro Spoke concorda la terapia prima dell'inizio del trattamento.