

## Η Φινγκολιμόδη (FTY 720), η νέα θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, ένα βήμα πριν την κυκλοφορία.



Η θεραπευτική αντιμετώπιση της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας με την προσθήκη και νέων θεραπειών, φαίνεται ότι μπορεί να καλύψει τις ανάγκες του ιατρικού κόσμου προσφέροντας καλύτερη αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή, όπως και τις ανάγκες και την συμμόρφωση των ασθενών προσφέροντας πλέον φιλικότερο τρόπο χορήγησης.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενέκρινε στις 21 Μαρτίου 2011 την κυκλοφορία της φινγκολιμόδης με την εμπορική ονομασία Gilenya στη δόση των 0,5 mg ημερησίως της εταιρείας Novartis ως τροποποιητική θεραπεία της νόσου σε ασθενείς με υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS) παρά τη θεραπεία με βήτα-ιντερφερόνη, ή σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

Η φινγκολιμόδη θα είναι η πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία συνδυάζει την υψηλή αποτελεσματικότητα με τη χορήγηση σε μορφή κάψουλας που λαμβάνεται από το άτομο μια φορά την ημέρα, κάτι που για τους περισσότερους ασθενείς συνιστά σημαντική πρόσθετη επιλογή που θα πρέπει να συζητήσουν

με τους θεράποντες νευρολόγους τους.

Η έγκριση βασίστηκε στο μεγαλύτερο πρόγραμμα κλινικών μελετών που έχει υποβληθεί μέχρι στιγμής για νέο φάρμακο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, και το οποίο περιελάμβανε δεδομένα από κλινικές μελέτες, τα οποία δείχνουν τη σημαντική αποτελεσματικότητά του στη μείωση των υποτροπών, τη μείωση του κινδύνου επιδείνωσης της αναπηρίας και τη μείωση του αριθμού των εγκεφαλικών βλαβών που εντοπίζονται μέσω μαγνητικής τομογραφίας, ο οποίος συνιστά τρόπο μέτρησης της ενεργότητας της νόσου.

Η έγκριση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής αυτή έρχεται να προστεθεί στην έγκριση του FDA (Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων) που δόθηκε τον Οκτώβριο του 2010.

Η φινγκολιμόδη ανήκει σε μία νέα κατηγορία σκευασμάτων, τους τροποποιητές των υποδοχέων της 1 φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1-P), και δρα τόσο στη φλεγμονή όσο και πιθανά στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η φινγκολιμόδη αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς S1P των λεμφοκυττάρων και των νευρικών κυττάρων. Μέσω της τροποποίησης των υποδοχέων της S1P μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα περιορίζοντάς τα στους λεμφαδένες. Συνεπώς, ο αριθμός λεμφοκυττάρων που φτάνουν στο ΚΝΣ μειώνεται, με αποτέλεσμα την μείωση της φλεγμονώδους βλάβης. Η φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο

περιφερικό αίμα με τρόπο αναστρέψιμο.

Παράλληλα, οι in vitro προκλινικές μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η φινγκολιμόδη επιδιορθώνει τη νευρική βλάβη δρώντας στα εγκεφαλικά κύτταρα, προάγοντας την επιβίωση των ολιγοδενδροκυττάρων (εγκεφαλικά κύτταρα) που ευθύνονται για την παραγωγή μυελίνης στο ΚΝΣ και ενεργοποιώντας τους υποδοχείς S1P στα αστροκύτταρα (μη νευρικά κύτταρα), γνωστά για τον ενεργό τους ρόλο στην επιδιόρθωση των βλαβών του ΚΝΣ. Το συγκεκριμένο εύρημα δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί και κλινικά.

Το ερευνητικό πρόγραμμα της φινγκολιμόδης περιλαμβάνει περισσότερους από 3.000 ασθενείς σε 31 χώρες, γεγονός που το καθιστά το μεγαλύτερο κλινικό πρόγραμμα Φάσης III που έχει διεξαχθεί ποτέ για την ΣΚΠ. Η αίτηση έγκρισης για την Ε.Ε. περιελάμβανε δεδομένα που δείχνουν ότι τα 0,5 mg φινγκολιμόδης μείωσαν τις υποτροπές κατά 52% ( $P < 0,001$ ) σε ένα χρόνο συγκριτικά με την ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α, μία από τις συχνότερα συνταγογραφούμενες θεραπείες για τη σκλήρυνση κατά πλάκας και της οποίας η ασφάλεια είναι εξασφαλισμένη σε βάθος χρόνου. Παράλληλα στη μονοετή μελέτη σύγκρισης με την ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α 9 στους 10 ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη 0,5 mg δεν εμφάνισαν βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στον 1 χρόνο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν ενδομυϊκά χορηγούμενη ιντερφερόνη βήτα-1α, ενώ πα-



ράλληλα μειώθηκε σημαντικά το ποσοστό της εγκεφαλικής ατροφίας κατά 40% έναντι της ενδομυϊκά χορηγούμενης ιντερφερόνης βήτα 1α, σύμφωνα με τη μέτρηση της μέσης μεταβολής του όγκου του εγκεφάλου από την έναρξη της μελέτης έως το τέλος του πρώτου έτους.

Τα δεδομένα από μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διετή μελέτη έδειξαν μείωση στον κίνδυνο επιδείνωσης της αναπηρίας μεταξύ των ασθενών της φινγκολιμόδης (30% μείωση, η οποία επιβεβαιώθηκε στην επίσκεψη παρακολούθησης τριών μηνών  $P=0,02$ , συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο). Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία με την φινγκολιμόδη οδήγησε επίσης σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην ενεργότητα των εγκεφαλικών βλαβών, σύμφωνα με τη μέτρηση με μαγνητική τομογραφία. Έτσι σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη 0,5 mg δεν εμφάνισαν βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην T1 ακολουθία στα 2 χρόνια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η φινγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε περισσότερους από 3.000 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο πονοκέφαλος, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα, η γρίπη, η διάρροια, η οσφυαλγία και ο βήχας. Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες της φινγκολιμόδης περιλαμβάνονται η

**Το ερευνητικό πρόγραμμα της φινγκολιμόδης περιλαμβάνει περισσότερους από 3.000 ασθενείς σε 31 χώρες, γεγονός που το καθιστά το μεγαλύτερο κλινικό πρόγραμμα Φάσης III που έχει διεξαχθεί ποτέ για την ΣΚΠ**

παροδική, γενικά ασυμπτωματική μείωση της καρδιακής συχνότητας και ο κολλοκοιλιακός αποκλεισμός παράλληλα με την έναρξη της θεραπείας, η ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης, το οίδημα της ωχράς κηλίδας του οφθαλμού και ο ήπιος βρογχόσπασμος.

Η έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με αρρυθμία και ως εκ τούτου, όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών σε νοσοκομειακό περιβάλλον για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας. Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και φθάνει στη μέγιστη μείωση περίπου σε 4-5 ώρες, ενώ με συνέχιση της χορήγησης, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα.

Για τη χορήγηση του Gilenya πρέπει να τηρούνται αυστηρά οι οδηγίες του θεράποντος ιατρού σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα παρακολούθησης. Η συνιστώμενη δόση της φινγκολιμόδης είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως που μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Οι ασθενείς μπορούν να μεταβούν άμεσα από ιντερφερόνη βήτα ή οξική γκλατιραμέρη στην φινγκολιμόδη με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν σημεία σχετιζόμενων με τη θεραπεία διαταραχών, π.χ. ουδετεροπενία.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, οι ασθενείς που δεν έχουν νοσήσει από ανεμοβλογιά ή έρπητα ζωστήρα, πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του ιού της ανεμοβλογιάς – έρπητα ζωστήρα. Αν είναι αρνητικοί συστήνεται να εμβολιάζονται και να ξεκινούν τη θεραπεία ένα μήνα μετά. Επίσης θα πρέπει να υπάρχει μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος και έλεγχος τρανσαμινασών που θα επαναλαμβάνεται περιοδικά για τον έλεγχο του αριθμού των λεμφοκυττάρων και της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικό έλεγχο 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας για οίδημα ωχράς κηλίδας, ενώ αν ο ασθενής πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη ή ραγοειδίτιδα του οφθαλμού θα πρέπει να υποβάλλεται σε περιοδικούς αντίστοιχους ελέγχους. Τέλος, πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

#### **Αναστάσιος Ωρολογάς**

Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ  
Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής της Ε.Ε.Σ.Κ.Π.  
Μέλος της Διεθνούς Ιατρικής και Επιστημονικής Επιτροπής της MSIF