



# PREMIO GALENO

*Italia*

*Prix Galien Italia*

*I Vincitori dell'Edizione 2017*

**Gilenva vince il Premio Speciale del 25° Anniversario  
nella categoria *Real Word Evidence***



**Springer** Healthcare Communications

Premio Galeno Italia - *Prix Galien* Italia  
I Vincitori dell'Edizione 2017

## **Gilena vince il Premio Speciale del 25° Anniversario nella categoria *Real Word Evidence***

Anno XXIII, N. 1, febbraio 2018  
ISBN 978 88 6756 379 1

### **Redazione**

Elena Bernacchi  
Massimo Chiesa  
Sara di Nunzio  
Claudio Oliveri

### **Produzione**

Mary Rusconi

# mediFORMAT

© 2018 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n° 413 del 22/6/1996

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di febbraio 2018 da GECA Industrie Grafiche S.r.l. – San Giuliano Milanese (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*. Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle dell'Autore e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l. o di *Novartis*.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Realizzato con il contributo incondizionato di *Novartis*

NOVITPV500071

## LA STORIA DEL PREMIO GALENO

Il Premio Galeno nasce nel 1970 per iniziativa del farmacista francese Roland Mehl, con l'intento di promuovere i progressi più significativi della ricerca in campo farmaceutico. Il prestigio assunto dall'evento in Francia ha indotto la creazione di edizioni nazionali del Premio Galeno in 15 Paesi, in Europa e nel mondo. La prima edizione italiana risale al 1992, anno che coincide con la fondazione di Springer Italia, l'editore scientifico che ne cura l'organizzazione.

Per festeggiare il 25° anniversario del Premio Galeno nel nostro Paese, è stato istituito un premio speciale "Real Word Evidence" (RWE), riservato ai farmaci già vincitori di precedenti edizioni e sui quali si è accumulata un'importante messe di dati provenienti da studi eseguiti nella pratica clinica reale. Nel corso della cerimonia di premiazione dell'edizione 2017, svoltasi presso il Palazzo dei Giureconsulti di Milano, Gilenya (fingolimod) di Novartis, già premiato nel 2012, si è aggiudicato il Premio RWE.\*

Il Premio Galeno Italia viene assegnato sulla base delle valutazioni di un Comitato Scientifico indipendente presieduto dal Professor Pier Luigi Canonico, Ordinario di Farmacologia presso l'Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro".

---

*Per festeggiare il 25° anniversario del Premio Galeno nel nostro Paese, è stato istituito un premio speciale Real Word Evidence (RWE).*

---

Il Premio Galeno è oggi considerato l'equivalente del Nobel per il settore farmaceutico ed è un appuntamento atteso, oltre che dall'industria, dagli scienziati, dalle autorità pubbliche e dalla stampa medica.



\*Nel corso della stessa edizione sono stati premiati altri 4 farmaci, per categorie: Ocaliva® di Intercept Pharma ("Farmaco di sintesi chimica"), Praxbind® di Boehringer Ingelheim ("Farmaco biologico"), Strimvelis® di GSK ("Farmaco orfano"), e Gardasil® 9 di MSD ("Farmaco immunologico"). La giuria ha assegnato una menzione speciale a Zepatier® di MSD ("Farmaco di sintesi chimica").

## LE MOTIVAZIONI DEL PREMIO GALENO 2017 A FINGOLIMOD

**I**l Comitato Scientifico del Premio Galeno 2017, presieduto dal Professor Pier Luigi Canonico, ha assegnato il premio per la RWE a fingolimod di Novartis (già vincitore nell'edizione del 2012 per la categoria "Innovazione") con le motivazioni seguenti: *"Il farmaco ha rappresentato un progresso nel trattamento della sclerosi multipla, influenzando sulla qualità della vita e sulle potenzialità lavorative di molti pazienti. L'evidenza che si è accumulata dall'uso nella pratica clinica dopo la commercializzazione del farmaco nel 2010 ha generato un amplissimo numero di pubblicazioni, che hanno confermato il profilo di efficacia e di sicurezza di fingolimod precedentemente emersi dagli studi registrativi."*

---

***Premio speciale RWE  
a fingolimod di Novartis:  
ha rappresentato un progresso  
nel trattamento  
della sclerosi multipla,  
influendo sulla qualità  
della vita e sulle  
potenzialità lavorative  
di molti pazienti.  
Confermato il profilo  
di efficacia e di sicurezza  
precedentemente emerso  
dagli studi registrativi.***

---



# FINGOLIMOD: L'INNOVAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Fingolimod è stato registrato in Europa come farmaco modificante il decorso di malattia (*disease-modifying therapies*, DMT) nella sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente<sup>[1]</sup>. La SM è una malattia cronica del sistema nervoso centrale (SNC) che compromette il normale funzionamento del cervello, dei nervi ottici e del midollo spinale attraverso l'infiammazione e la perdita di tessuto. La progressione della SM determina una diminuzione progressiva della funzionalità fisica e cognitiva, esercitando un notevole impatto sulla vita di circa 2,5/3 milioni di persone nel mondo che ne sono affette.

---

*L'efficacia di fingolimod sui diversi parametri di malattia è stata costantemente dimostrata nel corso di diversi studi clinici controllati, nonché nel contesto del mondo reale.*

---

Fingolimod è il primo farmaco della classe dei modulatori del sistema della sfingosina che, grazie a un meccanismo d'azione innovativo, è in grado di agire su diversi aspetti della cascata di eventi patogenetici che porta al quadro clinico della malattia. La SM è caratterizzata da attacchi autoimmunitari a carico della guai-

na mielinica da parte dei linfociti, cellule del sistema immunitario che la riconoscono erroneamente come estranea. Fingolimod sequestra i linfociti circolanti, inclusi quelli autoreattivi, nei linfonodi, impedendone

---

*Fingolimod è stato utilizzato per il trattamento di oltre 213.000 pazienti, sia nel corso di studi clinici, sia durante il periodo post-marketing.*

---

quindi la ricircolazione nel SNC e il conseguente attacco alla mielina. Fingolimod determina perciò una rapida (e reversibile) redistribuzione dei linfociti. Fingolimod è efficace sulle quattro misure chiave dell'attività di malattia: le recidive, le lesioni alla risonanza magnetica (RM), la perdita del volume cerebrale e la progressione della disabilità<sup>[2,3]</sup>. La sua efficacia su tutti questi parametri è stata costantemente dimostrata nel corso di diversi studi clinici controllati, nonché nel contesto del mondo reale. Fingolimod è stato utilizzato per il trattamento di oltre 213.000 pazienti, sia nel corso di studi clinici, sia durante il periodo post-marketing, con un'esperienza totale pari a circa 453.000 anni-paziente<sup>\*[4]</sup>.

1. Gilenya. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

2. Giovannoni G et al. (2017) "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 23(9): 1179-87.

3. De Stefano N et al. (2017) Effect of fingolimod on brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 31(4):289-305

4. Novartis. Q2 and H1 2017 Condensed Interim Financial Report – Supplementary Data. <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/2017-07-interim-financial-report-en.pdf>. Ultimo accesso 5 gennaio 2018

\*Misura statistica che tiene conto complessivamente del numero di pazienti arruolati in uno o più studi clinici e del tempo che ciascuno di loro ha trascorso sottoposto a terapia.

## L'OPINIONE DEL PROFESSOR GIANCARLO COMI

**I**l contributo italiano più significativo allo sviluppo clinico di fingolimod è stato dato dall'Istituto di Neurologia Sperimentale (INSPE) dell'Ospedale San Raffaele di Milano, diretto dal Professor Giancarlo Comi. Di seguito si riporta un estratto dell'intervista rilasciata dal professore a Springer, in occasione della cerimonia del Premio Galeno 2017.

*“Il premio Galeno 2017 per la RWE è andato a fingolimod, il primo farmaco per la somministrazione orale della terapia della SM. Il meccanismo d'azione di questo farmaco è davvero intelligente: agisce sui linfociti, che sono purtroppo in questo caso i nemici, perché attaccano la guaina mielinica inducendo tutti i danni che caratterizzano la SM. Il farmaco ha un potere “dissuasorio”, in quanto riesce a intrappolare questi elementi di aggressione dentro le loro “caserme”, i linfonodi, impedendo che vadano nel SNC ad aggredire e distruggere funzioni così delicate e importanti.”*

---

***La sclerosi multipla è la prima causa di disabilità di origine neurologica nelle persone giovani.***

---

*“La SM è una malattia estremamente rilevante: si tratta della prima causa di disabilità di origine neurologica nelle persone giovani, la cui frequenza, purtroppo in aumento, è più che raddoppiata rispetto al secolo scorso. Questo farmaco ha aperto la seconda ‘ondata’ di trattamenti per la SM iniziata intorno al 2010, dopo che ben 15 anni prima si era inaugurata la storia della terapia della SM con gli interferoni.”*

*“Fingolimod è rilevante non solo per la praticità d'uso (è ovvio che il paziente preferisca una terapia orale a una terapia iniettiva) ma soprattutto perché assicura*



*un buon controllo della malattia. Nella prospettiva che oggi si va affermando di una terapia personalizzata, rappresenta uno snodo fondamentale: per la sua potenza d'azione e per il suo profilo di sicurezza è utile sia nel controllo delle forme non aggressive sia di quelle aggressive, ponendosi nel mezzo tra le terapie più potenti, ma non prive di rischi, e quelle con un profilo di sicurezza migliore, non compensato però da un'efficacia altrettanto valida.”*

*“I dati alla base di questo riconoscimento provengono da una serie di esperienze post-approvazione che hanno avuto luogo in tutto il mondo, e che si inscrivono*

---

***Un'interessante evoluzione nella messa a punto di nuove terapie prevede una rivalutazione molto attenta dei farmaci dopo la messa in commercio. Solo con una quantità sufficiente di pazienti trattati si può avere un quadro completo del profilo di efficacia e sicurezza.***

---

*in un'interessante evoluzione nella messa a punto di nuove terapie, che prevede una rivalutazione molto attenta dei farmaci dopo la messa in commercio, in quanto solo con una quantità sufficiente di pazienti trattati si può avere un quadro completo del profilo di efficacia e sicurezza. Il messaggio di queste valutazioni post-marketing è stato che tutti i problemi possibili di questo farmaco erano già emersi nel contesto degli studi di sperimentazione clinica di fase 2 e 3: non c'è stato infatti nessun evento raro inatteso, tutto ciò che si è visto era già presumibile dai dati di cui eravamo in possesso in precedenza. Quello che è più importante*

*sottolineare è che il profilo di efficacia di fingolimod è emerso in modo molto chiaro e definitivo. È stato infatti possibile fare una serie di studi comparativi che hanno dimostrato la superiorità di questo farmaco nei confronti di quelli che vengono definiti in Europa farmaci di prima linea o iniettabili. Credo che questa complementarità di informazioni, che vede il mondo reale della pratica clinica collegarsi con gli studi pre-approvazione, ci restituisca un'immagine molto nitida e definita di questo farmaco: a noi ora il compito di continuare ad usarlo nel modo più opportuno e intelligente possibile.”*

# FINGOLIMOD NELLE PUBBLICAZIONI DI RWE

L'ampio utilizzo di fingolimod nel contesto della pratica clinica reale ha generato una quantità notevolissima di dati e di pubblicazioni sotto forma di articoli o di poster presentati in occasione di congressi nazionali e internazionali.

## EFFICACIA E SICUREZZA: 9 STUDI

Fingolimod si è dimostrato efficace nel prevenire le ricadute cliniche di malattia in popolazioni diverse in assenza di eventi avversi inattesi, confermando nella pratica clinica il profilo di efficacia e di sicurezza precedentemente emerso dagli studi registrativi.

• **Ontaneda D et al. (2012)** Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice. *J Neurol Sci*, 323(1-2):167-72. • **Totaro R et al. (2015)** Fingolimod Treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a prospective observational multicenter postmarketing study. *Mult Scler Int* 2015:ID 763418. • **Rasenack M et al. (2016)** Efficacy and safety of fingolimod in an unselected patient population. *PLoS One* 11(1):e0146190. • **Correia I et al. (2016)** The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. *Mult Scler Relat Disord.* 6:41-8. • **Baroncini D et al. (2016)** A real world experience with fingolimod in active RRMS patients naïve to second-line agents: a 2 years, intention-to-treat, observational, single center study. *Multiple Sclerosis Demyelinating Disord* 1:4. • **Fox E et al. (2016)** Real-world durability of long-term relapse rates among patients with multiple sclerosis receiving fingolimod therapy: a retrospective US claims database analysis. *Neurology* vol. 86 no. 16 Suppl. P3.074. • **Cornelissen C et al. (2016)** 4 Years PANGAEA: A 5-year non-interventional study of safety, effectiveness and pharmacoeconomic data for fingolimod patients in daily clinical practice - effectiveness update. *Neurology* 86(16 Suppl): P3.072. • **Mallada JJ et al. (2016)** Interim analysis results of an observational, retrospective, multicenter study to assess the effectiveness of fingolimod treatment in clinical practice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Spain: The NEXT Study. *Neurology* 86(16 Suppl): P3.096. • **Zecca C et al. (2017)** Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: observational study. *Mult Scler* 1:1352458517694089.

## EFFICACIA RISPETTO A FARMACI CON MEDESIME INDICAZIONI: 6 STUDI

L'elevata efficacia di fingolimod è stata confermata in pazienti con elevata attività di malattia.

• **Bergvall N et al. (2014)** Healthcare resource use and relapses with fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 30(8):1461-71. • **Kalincik T et al. (2015)** Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 77(3):425-35. • **Totaro R et al. (2015)** Efficacy of natalizumab and fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis in real world clinical setting. *J Neurol Neurophysiol* 6:377. • **Frisell T et al. (2016)** Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 22(1):85-93. • **Barbin L et al. (2016)** Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 86(8):771-8. • **Koch-Henriksen N et al. (2017)** A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult Scler* 23(2):234-41.

## CYCLING TRA FARMACI DI PRIMA LINEA O SWITCH A FINGOLIMOD: 4 STUDI

I dati raccolti sia da registri amministrativi sia da valutazioni cliniche prospettiche hanno dimostrato l'importanza di considerare la terapia con fingolimod in pazienti non completamente responsivi a terapia precedente al fine di ottenere un miglior controllo della malattia.

• **Bergvall N et al. (2014)** Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One* 9(2):e88472. • **He et al. (2015)** Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* ;72(4):405-13. • **Braune S et al. (2016)** Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 263(2):327-33. • **Prosperini L et al. (2017)** Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 264(2):284-94.



Tra l'inizio del 2015 e la fine del 2016 sono stati pubblicati 170 articoli di RWE in 25 Paesi. Gli *outcome* di malattia studiati in queste ricerche, schematizzati di seguito, spaziano dai *patient reported outcome* (PRO), alle ricadute, alla disabilità, alla perdita di volume cerebrale, alla RM, alla sicurezza, al confronto con gli altri farmaci.

### FINGOLIMOD DOPO NATALIZUMAB: 3 STUDI

Sebbene i dati raccolti non siano univoci, fingolimod ha dimostrato un'efficacia maggiore rispetto alle opzioni di prima linea nel controllare la possibile riattivazione di malattia dopo sospensione di natalizumab.

- **Sempere AP et al. (2013)** Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand* 128(2):e6-e10.
- **Baldi E et al. (2014)** Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin* 30(9):1849-55.
- **Bianco A et al. (2015)** Second-line therapy with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical practice: the effect of previous exposure to natalizumab. *Eur Neurol* 73(1-2):57-65.

### SAFETY CARDIACA: 5 STUDI

Nonostante l'utilizzo di fingolimod sia stato inizialmente limitato da considerazioni di sicurezza in riferimento ad eventi avversi cardiaci, il suo profilo di sicurezza cardiologica è stato ampiamente confermato dagli studi post-marketing. Soprattutto da rilevare che le rare aritmie riportate sono comunque state, nel 100% dei casi, aritmie minori.

- **Paolicelli D et al. (2015)** Long-term cardiac safety and tolerability of fingolimod in multiple sclerosis: A postmarketing study. *J Clin Pharmacol* 55(10):1131-6.
- **Rossi S et al. (2015)** The autonomic balance predicts cardiac responses after the first dose of fingolimod. *Mult Scler* 21(2):206-16.
- **Linker RA et al. (2016)** Cardiac safety profile of first dose of fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in real-world settings: data from a german prospective multi-center observational study. *Neurol Ther* 5(2):193-201.
- **Limmroth V et al. (2016)** First dose effects of fingolimod: in depth electrocardiographic analysis confirms first dose observation is usually uneventful. In: ECTRIMS congress: P726.
- **Mancardi GL. (2016)** An observational, multicentre, one-day study to assess demographic, clinical and neurovegetative characteristics of patients requiring extended cardiac monitoring following administration of the first dose of fingolimod. 32° Congress ECTRIMS: P1254.

### ADERENZA, PERSISTENZA E SODDISFAZIONE AL TRATTAMENTO: 3 STUDI

La formulazione orale, il consolidato profilo di tollerabilità e la buona risposta clinica di fingolimod si sono confermati come fattori determinanti nel garantire un'elevata aderenza alla terapia.

- **Agashivala N et al. (2013)** Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 13:138.
- **Warrender-Sparkes M et al. (2016)** The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 22(4):520-32.
- **Lapierre Y et al. (2016)** Canadian experience with fingolimod: adherence to treatment and monitoring. *Can J Neurol Sci* 43(2):278-83.

### MARCATORI BIOLOGICI E STRUMENTALI DI RISPOSTA: 4 STUDI

Sebbene non esistano ad oggi *marker* di risposta clinica validati per predire l'efficacia e la tolleranza dei trattamenti e per individualizzare la scelta terapeutica, vari studi *real world* hanno individuato possibili *marker* biologici e strumentali di risposta terapeutica per fingolimod, il cui utilizzo dovrà essere validato nella pratica clinica.

- **Lattanzi S et al. (2015)** Prediction of disability progression in fingolimod-treated patients. *J Neurol Sci*. 358(1-2):432-4.
- **Fenoglio C et al. (2016)** Effect of fingolimod treatment on circulating miR-15b, miR23a and miR-223 levels in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 299:81-3.
- **Paolicelli D et al. (2017)** Lymphocyte subsets as biomarkers of therapeutic response in fingolimod treated relapsing multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 303:75-80.
- **Zivadinov R et al. (2017)** An observational study to assess brain mri change and disease progression in multiple sclerosis clinical practice - The MS-MRIUS Study. *J Neuroimaging*. 27(3):339-47.

## LA RWE: COS'È E PERCHÉ È IMPORTANTE

La RWE è l'insieme di dati utilizzati per la definizione delle modalità di impiego clinico e delle condizioni di rimborsabilità di un farmaco che non derivano da studi randomizzati e controllati (*randomized controlled trials*, RCT).

Sebbene questi ultimi rimangano il *gold standard* per dimostrare l'efficacia clinica di un trattamento, altri tipi di studi (osservazionali, eventualmente basati su registri o database), possono fornire evidenze altrettanto importanti.

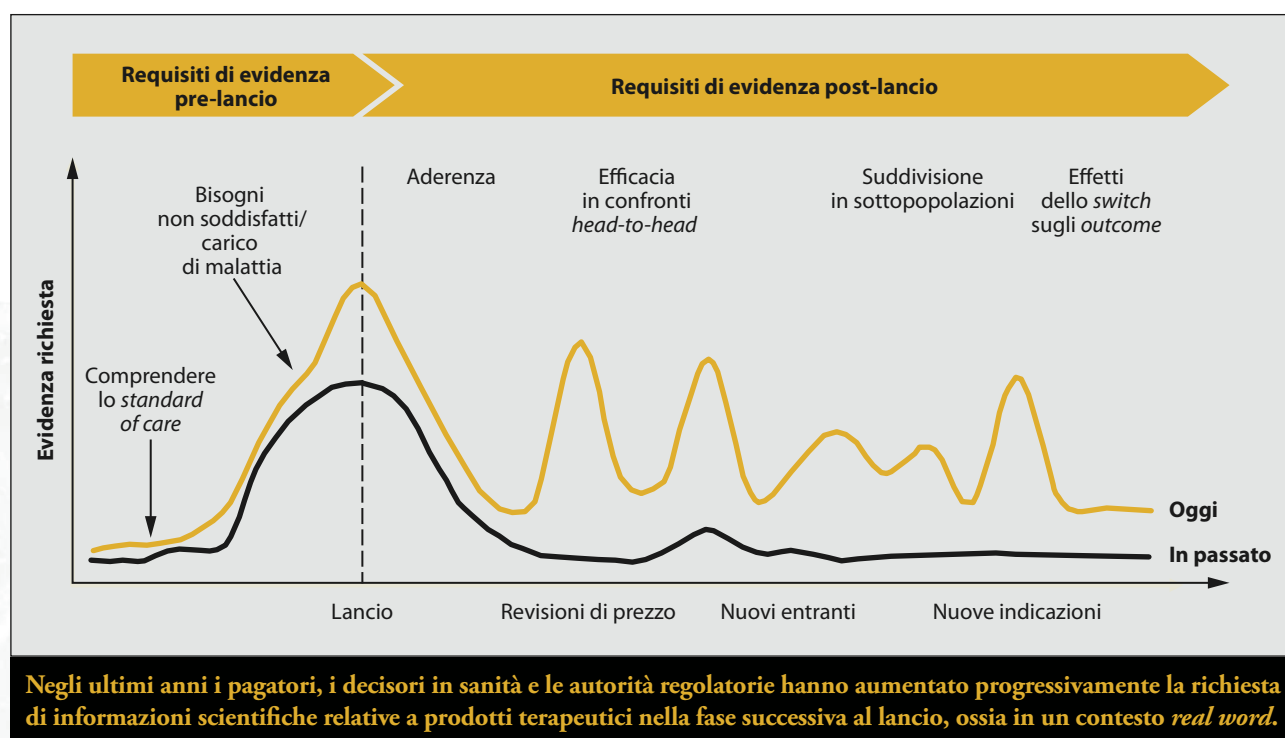
La RWE può risultare vantaggiosa, ad esempio, per chiarire gli outcome del trattamento in pazienti esclusi dai trial, in pazienti trattati nel *setting* della pratica clinica reale (rispetto al *setting* degli RCT), o in pazienti in cui il trattamento non è definito da protocolli sperimentali o da linee guida.

L'insieme di dati clinici ottenuti al di fuori degli studi registrativi controllati è estremamente utile al fine di generare nuove informazioni di sicurezza ed effica-

cia di un farmaco nelle condizioni di pratica clinica reale nel breve e soprattutto nel lungo termine. Tali informazioni possono essere in seguito utilizzate per migliorare le decisioni terapeutiche e di rimborso dei

*L'insieme di dati clinici ottenuti al di fuori degli studi registrativi controllati è estremamente utile al fine di generare nuove informazioni di sicurezza ed efficacia di un farmaco nelle condizioni di pratica clinica reale.*

farmaci oltre che, ad esempio, per ottimizzare i programmi di minimizzazione del rischio correlato al loro utilizzo.





Materiale distribuito unitamente a RCP

Nel sito [www.professionistisalute.it](http://www.professionistisalute.it) trova sempre l'ultima versione approvata del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto