

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Gilenya® (Fingolimod)

Indikation

Gilenya® ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt (zur näheren Definition dieser Gruppen siehe Fachinformation):

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon, oder
- Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer, schubförmig-remittierend verlaufender MS.

Bewertung

Fingolimod (oral) hat sich gegenüber Interferon beta-1a (i.m.) in einer Studie als besser wirksam in der Verringerung der Schubrate, jedoch nicht in der Verzögerung der Behinderungsprogression erwiesen. Wegen seiner erheblichen Risiken (darunter tödlich verlaufende Infektionen) ist es nur für spezifische Patientengruppen zugelassen und kommt derzeit vornehmlich als Zweitlinientherapie in Frage. Gemäß der Zulassung ist es bei denjenigen Patienten mit hochaktiver, schubförmig-remittierender MS eine Therapieoption, die von Beta-Interferon nicht ausreichend profitieren oder die einen rasch fortschreitenden, schweren Verlauf zeigen. Aufgrund seines Risikoprofils wurde es nicht für die Gesamtgruppe der Patienten zugelassen, an der es geprüft wurde. Ein direkter Vergleich mit anderen Wirkstoffen als Interferon beta-1a steht aus. Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung in der MS-Therapie besitzen.

Pharmakologie und klinische Studien

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator. Sein aktiver Metabolit Fingolimodphosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so deren Migration aus den Lymphknoten. Dadurch soll die Infiltration pathogener Lymphozyten in das ZNS reduziert werden. Fingolimodphosphat überwindet die Blut-Hirn-Schranke und bindet im ZNS an den S1P-Rezeptoren der Nervenzellen.

Die Zulassung basiert auf 2 RCT, die bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS durchgeführt wurden. In Studie D2301 (FREEDOMS) erhielten Patienten Fingolimod 1,25 mg/d oder Fingolimod 0,5 mg/d versus Placebo über die Dauer von 24 Monaten. Sie waren zu 59 % nicht vorbehandelt, im Median seit 6,7 Jahren erkrankt, hatten 2,0 Schübe in den letzten 2 Jahren und einen EDSS(Expanded Disability Status Scale)-Score von 2,0. In der Studie D2302 (TRANSFORMS) erhielten Patienten Fingolimod 1,25 mg/d oder Fingolimod 0,5 mg/d versus Interferon beta-1a (30 µg i.m./Woche) über 12 Monate. Sie waren zu 43 % nicht vorbehandelt, im Median seit 5,9 Jahren erkrankt, hatten 2,0 Schübe in 2 Jahren und einen EDSS-Score von 2,0. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate (Schübe mit Verschlechterung im EDSS), ein sekundärer Endpunkt die Zeit bis zur Progression der Behinderung (EDSS, anhaltend nach 3 Monaten) im 24- bzw. 12-monatigen Beobachtungszeitraum in den ITT-Populationen (D2301 n = 1272, D2302 n = 1280). In beiden Studien war die jährliche Schubrate unter Fingolimod signifikant reduziert, verglichen mit Placebo oder Interferon beta-1a (p-Wert: < 0,001). D2301: 0,16 unter Fingolimod 1,25 mg, 0,18 unter Fingolimod 0,5 mg, 0,40 unter Placebo. D2302: 0,20 unter Fingolimod 1,25 mg, 0,16 unter Fingolimod 0,5 mg, 0,33 unter Interferon beta-1a (i.m.). In Studie D2301 war der Prozentsatz der Patienten ohne Progression im Zeitraum von 24 Monaten (Kaplan-Meier-Schätzung) unter Fingolimod höher als unter Placebo: 75,9 % unter Placebo gegenüber 83,4 % unter Fingolimod 1,25 mg (p-Wert Log-Rank-Test: 0,012) und 82,3 % unter Fingolimod 0,5 mg (p-Wert: 0,026). In Studie D2302 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fingolimod und Interferon beta-1a (i.m.) im Prozentsatz der Patienten ohne Progression in 12 Monaten: 92,1 % unter Interferon gegenüber 93,3 % unter 1,25 mg Fingolimod (p-Wert Log-Rank-Test: 0,498) und 94,1 % unter Fingolimod 0,5 mg (p-Wert: 0,247).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): Influenzavirusinfektion, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Rückenschmerzen, erhöhte ALT. **Häufig** (≥ 1/100, < 1/10): Herpesvirusinfektion, Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Tinea-Infektion, Lymphopenie, Leukopenie, Depression, Schwindel, Parästhesie, Migräne, Verschwommensehen, Augenschmerzen, Bradykardie, AV-Block, Hypertonie, Dyspnoe, Ekzem, Alopezie, Pruritus, Asthenie, erhöhte GGT, erhöhte Leberenzyme, abnormer Leberfunktionstest, erhöhte Triglyceridspiegel, Gewichtsverlust. **Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100): Pneumonie, depressive Verstimmung, Makulaödem, Abnahme der Neutrophilenzahl.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Vermieden werden sollten: gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapien (Risiko additiver Effekte auf Immunsystem); Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe (kann Infektionsrisiko beinhalten). **Kontraindikationen:** Immundefizienzsyndrom; erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten; schwere aktive Infektionen; aktive chronische Infektionen; aktive maligne Erkrankungen; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Nach vorherigem Einsatz von Mitoxantron oder Natalizumab ist ein Sicherheitsabstand einzuhalten. Therapiebeginn mit Gilenya® resultiert in vorübergehender Abnahme der Herzfrequenz und könnte mit Verzögerung der AV-Überleitung assoziiert sein; daher sollte über 6 Stunden auf Bradykardiesymptome überwacht werden. Wegen potentiellen Risikos schwerwiegender Rhythmusstörungen wird bei bestimmten Patientengruppen (u. a. mit AV-Block II./III. Grades) Konsultation eines Kardiologen vor Behandlungsbeginn empfohlen. Gilenya® sollte nicht mit Antiarrhythmika Klasse Ia/III und nicht bei Auftreten eines Makulaödems verabreicht werden. Therapiebeginn mit Vorsicht bei Patienten, die Wirkstoffe erhalten, welche die Herzfrequenz verlangsamen. Vor Therapiebeginn sollte aktuelles großes Blutbild vorliegen und bei bestimmten Patientengruppen auf Antikörper gegen Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet werden. Vorsicht bei Patienten mit Diabetes mellitus (Risiko von Makulaödem), schwerer Atemwegserkrankung.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Gilenya® (Fingolimod)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahre: Anwendung mit Vorsicht, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.
Kinder und Jugendliche	Es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit ist bei Kindern bis 18 Jahren noch nicht belegt.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C): Fingolimod darf nicht angewendet werden. Leichte bis mäßige Leberfunktionsstörungen: keine Dosisanpassung erforderlich; Einleitung der Therapie mit Vorsicht.
Anwendung bei Schwangeren	Vor Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Tritt unter Therapie eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Fingolimod empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Frauen sollten unter Behandlung mit Fingolimod nicht stillen.

Dosierung und Kosten

Gilenya® (Fingolimod)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Hartkapseln	1 x 0,5 mg	26.698,58

Stand Lauer-taxe: 01.07.2011

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation. Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Gilenya®](#) vom 30.03.2011.