

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FINGOLIMODUM

INDICAȚIE: *ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste*

- *Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau*
- *Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive debilitante într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2 comparativ cu cel mai recent RMN.*

Data depunerii dosarului

24.02.2025

Numărul dosarului

11873

PUNCTAJ: 92

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: FINGOLIMODUM

1.2. DC: Fingolimod Zentiva 0,5 mg capsule

1.3 Cod ATC: L04AA27

1.4 Data eliberării APP: Ianuarie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Zentiva, k.s., Republica Cehă

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	0,5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al x 28 capsule (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 151/20.02.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al x 28 capsule (3 ani)
Concentrație	0,5 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.526,99
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	90,24

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Fingolimod Zentiva este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste

- *Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau*

- *Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive disabilitante într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2 comparativ cu cel mai recent RMN.*

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

La adulți, doza recomandată de fingolimod este de o capsulă 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului. Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală >40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi. Deoarece Fingolimod Zentiva este disponibil numai sub formă de capsule de 0,5 mg, acesta nu este corespunzător pentru utilizare la pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală ≤40 kg. Sunt disponibile alte forme farmaceutice mai adecvate.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la capsulele de 0,5 mg. Când se face trecerea de la o doză zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

Se recomandă aceeași monitorizare după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt pentru:

- 1 zi sau mai mult în primele 2 săptămâni de tratament.
- mai mult de 7 zile în timpul săptămânilor 3 și 4 de tratament.
- mai mult de 2 săptămâni după o lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Fingolimod Zentiva trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Fingolimod nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în cadrul studiilor pivot privind scleroza multiplă. Pe baza studiilor farmacologice clinice, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă.

Insuficiență hepatică

Fingolimod Zentiva nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Deși nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție când se începe tratamentul la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fingolimod la copii cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Există date foarte disponibile la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani.

Mod de administrare

Acest medicament este pentru administrare orală.

Fingolimod Zentiva poate fi administrat cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întotdeauna intacte, fără a fi deschise.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: imunosupresoare, imunosupresoare selective.

Fingolimod este un modulator al receptorilor sfingosin 1-fosfat. Fingolimod este metabolizat prin sfingosin kinază în metabolitul activ, fingolimod fosfat. Fingolimod fosfat se leagă, la concentrații nanomolare, de receptorul 1 sfingosin 1-fosfat (S1P) situat la nivelul limfocitelor și traversează rapid bariera sânge-creier pentru a se lega de receptorul 1 S1P, situat la nivelul neuronilor din sistemul nervos central (SNC). Acționând ca antagonist funcțional al receptorilor S1P de la nivelul limfocitelor, fingolimod fosfat blochează capacitatea limfocitelor de a ieși din ganglionii limfatici, conducând la o redistribuție, mai degrabă decât la consumul limfocitelor. Studiile la animale au evidențiat că această redistribuție reduce infiltrarea celulelor limfocite patogene, inclusiv a celulelor proinflamatorii Th17, în SNC, unde acestea ar putea fi implicate în inflamație la nivelul nervilor și leziuni la nivelul țesutului nervos. Studiile la animale și experimentele *in vitro* indică faptul că fingolimod poate acționa asupra neuronilor prin interacțiunea cu receptorii S1P.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Fingolimod Zentiva 0,5 mg capsule (DCI FINGOLIMODUM) pentru indicația terapeutică:

„Fingolimod Zentiva este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste

- *Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau*
- *Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive debilitante într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2 comparativ cu cel mai recent RMN”,*

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9, respectiv „Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României”.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea fingolimod a fost demonstrată în cadrul a două studii care au evaluat dozele de fingolimod 0,5 mg și 1,25 mg administrate o dată pe zi la pacienți adulți cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR). Ambele studii au inclus pacienți adulți care au suferit ≥ 2 recidive în 2 ani sau ≥ 1 recidivă în anul anterior. Scorul Extins al Status-ului de Handicap (SESH) a fost între 0 și 5,5. Un al treilea studiu care avut în vedere aceeași categorie de pacienți adulți a fost finalizat după aprobarea fingolimod.

Studiul D2301 (FREEDOMS) a fost un studiu de Fază III, cu durata de 2 ani, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 1.272 pacienți (n=425 cu 0,5 mg, 429 cu 1,25 mg, 418 cu placebo). Valorile mediane pentru caracteristicile de bază au fost: vârsta de 37 de ani, durata medie a bolii a fost de 6,7 ani și punctajul mediu EDSS a fost de 2,0. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1. Nu au existat diferențe semnificative între dozele de 0,5 mg și 1,25 mg din punctul de vedere în ce privește acest obiectiv.

Tabelul 1: Studiul D2301 (FREEDOMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterii de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (criteriu principal)	0,18**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	70%**	46%
Procentul de pacienți cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni † Rata riscului (95% ÎI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere a semnalului T2 la 24 de luni	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Numărul median (media) al leziunilor cu captare de Gd în luna 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Modificare procentuală mediană (media) a volumului creierului în 24 luni	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)

† - Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu.

** - $p < 0,001$, * - $p < 0,05$ comparativ cu placebo.

Toate analizele pentru evaluarea criteriilor clinice s-au efectuat la populația cu intenție de tratament. Investigațiile RMN au avut la bază seturi de date evaluabile.

Pacienții care au finalizat studiul principal FREEDOMS, cu durata de 24 luni, au putut fi înrolați în studiul de extensie dublu-orb (D2301E1) și li s-a administrat fingolimod. În total, au fost înrolați 920 pacienți (n=331 au continuat cu 0,5 mg, 289 au continuat cu 1,25 mg, 155 au trecut de la placebo la 0,5 mg, iar 145 au trecut de la placebo la 1,25 mg). După 12 luni (luna 36), 856 pacienți (93%) erau încă înrolați. Între lunile 24 și 36, rata anualizată

de recidivă (RAR) la pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg în cadrul studiului principal, care au rămas la doza de 0,5 mg, a fost de 0,17 (0,21 în cadrul studiului principal). RAR pentru pacienții care au trecut de la placebo la fingolimod 0,5 mg a fost de 0,22 (0,42 în cadrul studiului principal).

Rezultate comparabile au fost evidențiate în cadrul unui studiu de fază III, o copie a celui anterior cu durata de 2 ani, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, privind utilizarea de fingolimod la 1.083 pacienți cu SMRR (n=358 cu 0,5 mg, 370 cu 1,25 mg, 355 cu placebo) (D2309; FREEDOMS 2). Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 41 de ani, durata bolii 8,9 ani, scor EDSS 2,5.

Tabelul 2: Studiul D2309 (FREEDOMS 2): rezultatele principale

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterii de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (criteriu principal)	0,21**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	71,5%**	52,7%
Procentul de pacienți cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni † Rata riscului (95% Î)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere a semnalului T2 la 24 de luni	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Numărul median (media) al leziunilor cu captare de Gd în luna 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Modificare procentuală mediană (media) a volumului creierului în 24 luni	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)

† - Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu.

** - p<0,001 comparativ cu placebo.

Toate analizele pentru evaluarea criteriilor clinice s-au efectuat la populația cu intenție de tratament. Investigațiile RMN au avut la bază seturi de date evaluabile.

Studiul D2302 (TRANSFORMS) a fost un studiu de Fază III, cu durata de 1 an, randomizat, dublu-orb, dublu-placebo, controlat activ (interferon beta-1a), efectuat la 1.280 pacienți (n=429 cu 0,5 mg, 420 cu 1,25 mg, 431 cu interferon beta-1a 30 µg administrat prin injectare intramusculară, o dată pe săptămână). Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 36 ani, durata medie a bolii 5,9 ani și punctajul mediu EDSS de 2,0. Rezultatele sunt indicate în Tabelul 3. Nu au existat diferențe semnificative între dozele de 0,5 mg și 1,25 mg în ce privește obiectivele studiului.

Tabelul 3: Studiul D2302 (TRANSFORMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Criterii de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv primar)	0,16**	0,33
Procentaj de pacienți fără recidivă la 12 de luni	83%**	71%
Procentul de pacienți cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni † Rata riscului (95% Î)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere a semnalului T2 recentă la 12 de luni	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)

Numărul median (media) leziunilor cu captare de Gd la 12 luni	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Modificare mediană (media) procentuală a volumului creierului la 12 luni	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)

† - Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu.

p<0,01, ** p<0,001, comparativ cu interferon beta-1a.

Toate analizele pentru evaluarea criteriilor clinice s-au efectuat la populația cu intenție de tratament. Investigațiile RMN au avut la bază seturi de date evaluabile.

Pacienții care au finalizat studiul principal TRANSFORMS, cu durata de 12 luni, au putut fi înrolați în studiul de extensie dublu-orb (D2301E1) și li s-a administrat fingolimod. În total, au fost înrolați 1.030 pacienți, cu toate acestea, la 3 dintre acești pacienți nu s-a administrat tratament (n=356 au continuat cu 0,5 mg, 330 au continuat cu 1,25 mg, 167 au trecut de la interferon beta-1a la 0,5 mg, iar 174 de la interferon beta-1a la 1,25 mg). După 12 luni (luna 24), 882 pacienți (86%) erau încă înrolați. Între lunile 12 și 24, RAR pentru pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg în cadrul studiului principal, cărora li s-a administrat în continuare doza de 0,5 mg, a fost de 0,20 (0,19 în cadrul studiului principal). RAR pentru pacienții cărora li s-a schimbat tratamentul de la interferon beta-1a la fingolimod 0,5 mg a fost de 0,33 (0,48 în cadrul studiului principal).

Rezultatele centralizate ale Studiilor D2301 și D2302 au evidențiat o scădere uniformă și statistic semnificativă a ratei anualizate de recidivă față de comparator în subgrupuri definite după criteriul sexului, vârstei, tratamentului anterior al sclerozei multiple, evoluției bolii sau nivelurile de handicap la momentul inițial.

Alte analize ale datelor din studiile clinice demonstrează efecte constante ale tratamentului la subgrupele extrem de active de pacienți cu scleroză multiplă remitentă.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța dozelor cu administrare o dată pe zi de fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg (doza selectată pe baza greutății corporale și măsurătorilor expunerii) au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și <18 ani, cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă.

Studiul D2311 (PARADIGMS) a fost un studiu dublu-orb, dublu mascat, controlat activ, cu o durată flexibilă de până la 24 luni, care a inclus 215 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și sub <18 ani (n=107 tratați cu fingolimod, 108 tratați cu interferon beta-1a 30 μg administrat prin injecție intramusculară o dată pe săptămână).

Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 16 ani, durata mediană a bolii 1,5 ani și scor EDSS 1,5. Cei mai mulți pacienți au fost în stadiul Tanner 2 sau mai mare (94,4%) și au avut o greutate corporală de >40 kg (95,3%). Per total, 180 (84%) pacienți au finalizat faza principală utilizând medicamentul de studiu (n=99 [92,5%] cu fingolimod, 81 [75%] cu interferon beta-1a). Rezultatele sunt indicate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Studiul D2311 (PARADIGMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 μg
Criterii de evaluare clinice	N=107	N=107 [#]
Rata anualizată a recidivei (criteriu de evaluare principal)	0,122**	0,675

Procentul de pacienți fără recidivă la 24 luni	85,7**	38,8
Criterii de evaluare RMN		
Rata anualizată a numărului de leziuni noi sau creștere a semnalului T2 recentă	n=106	n=102
Media ajustată	4,393**	9,269
Numărul de leziuni T1 cu capatare de Gd crescută per investigație până în luna 24	n=106	n=101
Media ajustată	0,436**	1,282
Rata anualizată a atrofiei cerebrale de la momentul inițial până în luna 24	n=96	n=89
Media celor mai mici pătrate	-0,48*	-0,80

- Un pacient randomizat în grupul cu administrare de interferon beta-1a prin injectare intramusculară nu a putut să înghită medicația din studiul dublu-mascat și a întrerupt definitiv participarea la studiu. Pacientul a fost exclus din analiza completă și setul de informații de siguranță.

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, comparativ cu interferon beta-1a.

Toate analizele privind criteriile de evaluare clinice s-au referit la setul complet de analize.

Profilul de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 10\%$) la doza de 0,5 mg au fost cefalee (24,5%), valori crescute ale enzimelor hepatice (15,2%), diaree (12,6%), tuse (12,3%), gripă (11,4%), sinuzită (10,9%) și dursalgie (10,0%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și derivate din experiența de punere pe piață prin intermediul raportărilor spontane sau al cazurilor din literatura de specialitate sunt menționate mai jos. Frecvențele au fost definite, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Gripă, Sinuzită
	Frecvente	Infecții virale herpetice, Bronșită, Tinea versicolor
	Mai puțin frecvente	Pneumonie
	Cu frecvență necunoscută	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)** Infecții criptocice**
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Carcinom bazocelular
	Mai puțin frecvente	Melanom malign****
	Rare	Limfom***, Carcinom cu celule scuamoase****
	Foarte rare	Sarcom Kaposi****
	Cu frecvență necunoscută	Carcinom cu celule Merkel***
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Limfopenie, Leucopenie
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie
	Cu frecvență necunoscută	Anemie hemolitică autoimună***, Edeme periferice***
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată tranzitorie, urticarie și angioedem după inițierea tratamentului***

Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Stare depresivă
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală, migrenă
	Mai puțin frecvente	Convulsii
	Rare	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)*
	Cu frecvență necunoscută	Exacerbare severă a bolii după întreruperea definitivă a fingolimod***
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată
	Mai puțin frecvente	Edem macular
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradicardie, bloc AV
	Foarte rare	Inversare a undei T***
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Greață***
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică acută***
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eczemă, alopecie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dorsalgie
	Frecvente	Mialgie, artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice (valori crescute ale ALT, GGT, AST)
	Frecvente	Scădere în greutate*** Valori crescute ale trigliceridelor
	Mai puțin frecvente	Scădere a numărului de neutrofile

* - Neraportat în Studiile FREEDOMS, FREEDOMS II și TRANSFORMS. Categoria de frecvență s-a bazat pe o expunere estimată a aproximativ 10000 pacienți la fingolimod în cadrul tuturor studiilor clinice.

** - Au fost raportate LMP și infecții criptococice (inclusiv cazuri de meningită criptococică) în cadrul experienței de după punerea pe piață.

*** - Reacții adverse la medicament din raportări spontane și literatura de specialitate.

**** - Categoria de frecvență și evaluarea nivelului de risc au fost bazate pe expunerea estimată a peste 24.000 pacienți la fingolimod 0,5 mg în toate studiile clinice.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, rata generală a infecțiilor (65,1%) la administrarea dozei de 0,5 mg a fost similară celei raportate la administrarea placebo. Totuși, infecțiile căilor respiratorii inferioare, mai ales bronșita și, într-o măsură mai mică, infecția cu virusul herpes, și pneumonia au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu fingolimod.

Unele cazuri de infectare diseminată cu virusul herpes, inclusiv cazuri letale, au fost raportate la administrarea dozei de 0,5 mg.

În cadrul experienței ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri de infecții cu agenți patogeni oportuniști, respectiv virali (de exemplu VVZ, virusul VJC care determină LMP, virusul herpes simplex [VHS]), fungi (de exemplu criptococi, inclusiv meningită criptococică) sau bacterieni, dintre care unele au fost letale, (de exemplu micobacterii atipice).

Infecția cu HPV, inclusiv papiloame, displazie, negi și neoplazie asociată cu HPV, a fost raportată pe durata tratamentului cu fingolimod în contextul de după punerea pe piață. Date fiind proprietățile imunosupresoare ale fingolimod, înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod, trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva HPV, urmându-se recomandările privind vaccinarea. Conform protocolului medical standard, se recomandă un screening pentru neoplazii, inclusiv efectuarea testului Papanicolau.

Edem macular

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, edemul macular a apărut la 0,5% dintre pacienții tratați cu doza recomandată de 0,5 mg și la 1,1% dintre pacienții tratați cu o doză mai mare, de 1,25 mg. La majoritatea cazurilor acesta a apărut în primele 3-4 luni de tratament. Unii pacienți au prezentat vedere încețoșată sau acuitate vizuală scăzută, în timp ce alții au fost asimptomatici și diagnosticați în urma unui examen oftalmologic de rutină. În general, edemul macular s-a ameliorat sau s-a remis spontan după întreruperea tratamentului. Riscul recidivei după reluarea tratamentului nu a fost evaluat.

Incidența edemului macular este mai mare la pacienții cu scleroză multiplă, cu antecedente de uveită (17% la cei cu antecedente de uveită, față de 0,6% la cei fără antecedente de uveită). Fingolimod nu a fost studiat la pacienții cu scleroză multiplă și cu diabet zaharat, o afecțiune asociată cu un risc crescut de apariție a edemului macular. În cadrul studiilor clinice privind transplantul renal în care au fost incluși pacienți cu diabet zaharat, tratamentul cu doze de fingolimod de 2,5 mg și 5 mg a dus la o dublare a incidenței edemului macular.

Bradiaritmie

Inițierea tratamentului duce la scăderea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri de conducere AV. În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, scăderea maximă a frecvenței cardiace a fost observată în interval de 6 ore de la inițierea tratamentului, înregistrându-se scăderi medii ale frecvenței cardiace cu 12-13 bătăi pe minut pentru fingolimod 0,5 mg. Rar, s-a observat o frecvență cardiacă sub 40 bătăi pe minut la adulți și sub 50 bătăi pe minut la pacienți copii și adolescenți, la pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg. Frecvența cardiacă medie a revenit către valoarea inițială după 1 lună de tratament cronic. În general, bradycardia a fost asimptomatică, dar unii pacienți au prezentat simptome ușoare până la moderate, inclusiv hipotensiune arterială, amețeli, oboseală și/sau palpitații, care au dispărut în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului.

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, a fost observat bloc atrioventricular de gradul unu (interval PR prelungit pe ECG) după inițierea tratamentului la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți. În studiile clinice la adulți, acesta a apărut la 4,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg, la 2,8% dintre pacienții

căroră li s-a administrat interferon beta-1a intramuscular și la 1,6% dintre pacienții căroră li s-a administrat placebo. A fost observat bloc atrioventricular de gradul doi la mai puțin de 0,2% dintre pacienții adulți căroră li s-a administrat fingolimod 0,5 mg. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de bloc AV complet, tranzitoriu, cu rezolvare spontană, în timpul perioadei de monitorizare de șase ore de la administrarea primei doze de fingolimod. Pacienții și-au revenit spontan. Anomaliile de conducere observate atât în timpul studiilor clinice, cât și după punerea pe piață au fost, în general, tranzitorii, asimptomatice și au dispărut în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului. Deși majoritatea pacienților nu a necesitat intervenție medicală, unui pacient sub tratament cu fingolimod 0,5 mg i s-a administrat isoprenalină pentru bloc atrioventricular asimptomatic Mobitz I de gradul doi.

După punerea pe piață, au apărut evenimente izolate cu debut întârziat, inclusiv asistole tranzitorii și deces inexplicabil, în maxim 24 de ore de la administrarea primei doze. Aceste cazuri nu sunt relevante din cauza administrării concomitente de medicamente și/sau boală preexistentă. Relația dintre aceste evenimente și administrarea fingolimod este incertă.

Tensiunea arterială

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, administrarea de fingolimod 0,5 mg a fost asociată cu o creștere medie de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și aproximativ 1 mmHg a tensiunii diastolice, care s-a manifestat la aproximativ 1 lună de la inițierea tratamentului. Această creștere a persistat la continuarea tratamentului. A fost raportată hipertensiune arterială la 6,5% de pacienți căroră li s-a administrat fingolimod 0,5 mg și la 3,3% dintre pacienții căroră li s-a administrat placebo. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială în prima lună de la începerea tratamentului și în prima zi de tratament, care pot necesita administrarea de medicamente antihipertensive sau întreruperea administrării fingolimod.

Funcția hepatică

La pacienții adulți și copii și adolescenți cu scleroză multiplă tratați cu fingolimod, s-au raportat valori crescute ale enzimelor hepatice. În cadrul studiilor clinice, 8,0% și 1,8% dintre pacienții adulți tratați cu fingolimod 0,5 mg au prezentat o creștere asimptomatică a valorilor plasmatiche ale ALT $\geq 3 \times$ LSN (limita superioară a valorilor normale), respectiv $\geq 5 \times$ LSN. Reapariția creșterilor valorilor transaminazelor hepatice a avut loc la reluarea tratamentului la unii pacienți, sugerând o relație cu medicamentul administrat. În cadrul studiilor clinice, creșterile valorilor transaminazelor au apărut în orice moment în timpul tratamentului, deși majoritatea au apărut în primele 12 luni. Valorile ALT au revenit la normal în decurs de aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului. La un număr mic de pacienți (N=10 căroră li s-a administrat 1,25 mg, N=2 căroră li s-a administrat 0,5 mg) care au prezentat creșteri ale ALT $\geq 5 \times$ LSN și care au continuat tratamentul cu fingolimod, valorile ALT au revenit la normal în aproximativ 5 luni.

Tulburări ale sistemului nervos

În cadrul studiilor clinice, rarele evenimente care au implicat sistemul nervos au apărut la pacienții tratați cu doze mai mari de fingolimod (1,25 sau 5,0 mg), au inclus accidente vasculare ischemice și hemoragice și tulburări neurologice atipice, cum sunt evenimente similare encefalomielitei diseminate acute (ADEM).

Au fost raportate cazuri de convulsii, inclusiv status epilepticus, în asociere cu administrarea fingolimod, în studii clinice și după punerea pe piață.

Tulburări vasculare

La pacienți tratați cu fingolimod în doze mai mari (1,25 mg) au apărut cazuri rare de boală arterială ocluzivă periferică.

Sistem respirator

Scăderile minore, dependente de doză, ale valorilor volumului expirator maxim (FEV1) și capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (CDMC) au fost observate la tratamentul cu fingolimod începând cu luna 1, ulterior, rămânând stabile. În luna 24, scăderile de la valorile inițiale a procentului FEV1 anticipat a fost de 2,7% pentru fingolimod 0,5 mg și de 1,2% pentru placebo, diferență care a dispărut după întreruperea tratamentului. Pentru CDMC, scăderile în luna 24 au fost de 3,3% pentru fingolimod 0,5 mg și de 2,7% pentru placebo.

Limfoame

Au existat cazuri de limfoame de diverse tipuri în cadrul ambelor studii clinice și după punerea pe piață, inclusiv un caz letal de limfom cu celule B determinat de virusul Epstein-Barr (EBV). Incidența limfoamelor non-Hodgkin (cu celule B și T) a fost mai mare în cadrul studiilor clinice decât se aștepta la nivelul populației generale. După punerea pe piață au fost raportate și unele cazuri de limfom cu celule T, inclusiv cazuri de limfom cutanat cu celule T (micoză fungoidă).

Sindrom hemofagocitic

Au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom hemofagocitic (SHF) cu rezultat letal la pacienții tratați cu fingolimod în contextul unei infecții. SHF este o boală rară care a fost asociată cu infecții, imunosupresie și o varietate de boli autoimune.

Copii și adolescenți

În studiul controlat D2311 la copii și adolescenți, profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 ani și sub 18 ani) care au administrat fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg zilnic a fost similar, per total, cu profilul observat la pacienții adulți. Cu toate acestea, au existat mai multe tulburări neurologice și psihiatrice observate în studiu. Este necesară precauție la această subcategorie de pacienți, date fiind cunoștințele foarte limitate disponibile din studiul clinic.

În studiul efectuat la copii și adolescenți au fost raportate cazuri de convulsii la 5,6% dintre pacienții tratați cu fingolimod și la 0,9% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.

Se cunoaște că depresia și anxietatea apar cu o frecvență crescută la pacienții cu scleroză multiplă. De asemenea, depresia și anxietatea au fost raportate la pacienții copii și adolescenți tratați cu fingolimod.

La pacienții copii și adolescenți tratați cu fingolimod au fost observate creșteri ușoare și izolate ale bilirubinemiei.

PRECIZĂRI SETS PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI FINGOLIMODUM

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, medicamentul cu DCI Fingolimodum este inclus în Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, la poziția 10. Pentru această poziție, medicamentul cu DCI Fingolimodum are alocat simbolul „**10” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, în baza contractelor cost-volum încheiate.*

Conform O.M.S./C.N.A.S nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI Fingolimodum este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ – TRATAMENT IMUNOMODULATOR

I. Definirea afecțiunii:

Terapia imunomodulatoare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al

evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurențe și remisiuni;
- În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Studiile și publicațiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este inițiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar și în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) și interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea dizabilității, permițând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implicit o calitate bună a vieții.

II. Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

III. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă(1);
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.

(1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice(2);

(2) În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

- sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);

- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

• Imobilizare definitivă la pat (EDSS $\geq$ 8);

• Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acestora.

• Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

• Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;

• Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.

• Vârsta sub 2 ani

Acest protocol terapeutic pentru România își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.

Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;

- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacocinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă intersanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod.

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacocinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)

- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)

- evidența anuală a numărului de recăderi clinice

- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Întreruperea temporară a tratamentului

În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacocineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:
 - sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
 - boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.
- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:
 - pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
- Asocierea altor medicamente simptomatice
- Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- Administrarea unui medicament imunosupresor

VI. Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă

FINGOLIMODUM

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Condiționare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

Indicație terapeutică

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

- Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau
- Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

Doza recomandată

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.
- Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înainte de administrarea primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
- efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului.
- efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
- efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
- peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;
- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienții copii și adolescenți care, crescând, depășesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg și trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):

- Prolungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;

- Prolunghiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:

- cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
- când, după intervalul de 6 ore, au loc:
 - o frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
 - o nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
 - o interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcției hepatice și criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatică: Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

- În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

o mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.

o de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatiche revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

- În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:

o valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

Contraindicații

- Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
- Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active cunoscute.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
- Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.
- Pacienți cu interval inițial QTc > 500 msec.
- Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS 1353/30.07.2022 ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.2,

I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2¹:

“2¹.*) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărui medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

*) Pct. 2¹ a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.

Având în vedere depunerea cererii de evaluare de către reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, faptul că medicamentul cu DCI FINGOLIMODUM (medicamentul de referință cu DC GILENYA), pentru care există în derulare un contract cost-volum, și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului (data expirării exclusivității datelor – 01.01.2025), iar genericul acestuia, medicamentul cu DC FINGOLIMOD ZENTIVA îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, publicat în M.Of. Nr. 151/20.02.2025, prețurile cu amănuntul maximal cu TVA sunt următoarele :

Mărimea ambalajului	GILENYA 0,25 mg - Cutie cu blist. din PVC/PVDC/Al x 28 caps. (2 ani)	GILENYA 0,5 mg - Cutie cu blist. PVC/PVDC/Al cu 28 capsule (2 ani)
Concentrație	0, 25 mg	0,5 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3.708,39	4.035,99
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	132,44	144,14

Mărimea ambalajului	FINGOLIMOD ZENTIVA 0,5 mg - Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al x 28 capsule (3 ani)
Concentrație	0,5 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.526,99
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	90,24

Calculul costurilor terapiei cu DC FINGOLIMOD ZENTIVA

Conform RCP:

La adulți, doza recomandată de fingolimod este de o capsulă 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului. Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală >40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi. Deoarece Fingolimod Zentiva este disponibil numai sub formă de capsule de 0,5 mg, acesta nu este corespunzător pentru utilizare la pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală ≤40 kg. Sunt disponibile alte forme farmaceutice mai adecvate.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la capsulele de 0,5 mg. Când se face trecerea de la o doză zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăriri ca la inițierea tratamentului.

Cost terapie anual: $365 \times 90,24 = 32.937,6$ lei

Calculul costurilor terapiei cu DC GILENYA

Conform RCP:

La adulți, doza recomandată de fingolimod este de o capsulă 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Cost terapie anual: $365 \times 144,14 = 52.611,1$ lei

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi. **Cost terapie anual:** $365 \times 132,44 = 48.340,6$ lei
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală >40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi. **Cost terapie anual:** $365 \times 144,14 = 52.611,1$ lei

Tabelul 5: Impact bugetar

	FINGOLIMOD ZENTIVA 0,5 mg	GILENYA 0,5 mg
Cost terapie anual	32.937,6 lei	52.611,1 lei
Impact bugetar (%)	-37,39%	

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic (Fingolimod Zentiva) față de medicamentul de referință (Gilenya) se constată un **impact bugetar negativ** de **-37,39%** pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	62
TOTAL	92

Notă: Cele 62 de puncte au fost acordate în cazul raportului de evaluare a medicamentului cu DC Gilenya 0,5 mg capsule (DCI Fingolimodum) pentru indicația terapeutică: „Gilenya este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă remitentă extrem de activă la: pacienți adulți cu activitate intensă a bolii în ciuda terapiei cu cel puțin un tratament de modificare a bolii. Acești pacienți pot fi definiți ca pacienți care nu au răspuns la un ciclu complet și adecvat (în mod normal, minimum un an de tratament) cu cel puțin un tratament de modificare a bolii. Pacienții trebuie să fi avut minimum 1 recidivă în anul anterior în timpul tratamentului sau să aibă cel puțin 9 leziuni T2-hiperintense la RMN-ul cranian sau minimum 1 leziune cu captare de Gadolinium. Un astfel de pacient poate fi definit și ca pacient cu o rată nemodificată sau crescută de recidivă sau cu recidive curente severe, comparativ cu anul anterior”, care fac obiectul contractelor cost-volum încheiate în urma deciziei ANMDMR nr. 317/20.04.2015 de **includere condiționată** în Listă. De asemenea, medicamentul cu DC Gilenya 0,25 mg capsule și medicamentul cu DC Gilenya 0,5 mg capsule, este inclus în Listă în urma deciziilor ANMDMR nr. 355/01.04.2021, nr. 356/01.04.2021 și 257/01.04.2021 de **adăugare**, pentru indicația terapeutică: „Gilenya este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

- Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii

Sau

- Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN”.

4. CONCLUZIE

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC Fingolimod Zentiva 0,5 mg capsule (DCI FINGOLIMODUM)**, pentru indicația terapeutică:

„Fingolimod Zentiva este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste

- *Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau*
- *Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive debilitante într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2 comparativ cu cel mai recent RMN”,*

înrunește **punctajul de includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI FINGOLIMODUM pentru concentrația de 0,5 mg din HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 10 în cadrul Sublistei C, Secțiunea C2, P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.

Referințe bibliografice:

1. RCP Gilenya (*Gilenya, INN-fingolimod*)
2. RCP Fingolimod Zentiva (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP 13670 28.01.21.pdf)
3. EPAR Gilenya (*Gilenya, INN-fingolimod*)

Raport finalizat în data de: 15.04.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU