



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SIPONIMOD

INDICAȚIA: *tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundară progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii*

Data depunerii dosarului

13.07.2022

Număr dosar

10279

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Siponimod

1.2.1. DC: Mayzent 1 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L04AA42

1.4. Data eliberării APP: 16.02.2022

1.5. Deținătorul APP : Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	1 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist.PA/Al/PVC/Al x 28 comprimate filmate (2 ani)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Mayzent 1 mg	4.960,90 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Mayzent 1 mg	177,175 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Mayzent

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Mayzent este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii	Începerea tratamentului Tratamentul trebuie început cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile. Tratamentul începe cu 0,25 mg o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doze cu administrare o dată pe zi de 0,5 mg în ziua 3, 0,75 mg în ziua 4 și 1,25 mg în ziua 5, pentru a se atinge doza prescrisă de siponimod de întreținere a pacientului cu	Tratament cronic

începere din ziua 6

Tratament de întreținere

La pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3, doza recomandată de întreținere este de 1 mg .

Doza recomandată de întreținere de siponimod la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 este de 2 mg.

Tabelul 1 Schema de creștere treptată a dozei pentru atingerea dozei de întreținere

Titrare	Doza titrată	Schemă de titrare	Doză
Ziua 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	CREȘTERE TREPTATĂ A DOZEI
Ziua 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ziua 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Ziua 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Ziua 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Ziua 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	ÎNȚEȚINERE

La pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3, doza recomandată de întreținere este de 1 mg administrat o dată pe zi (1 x 1 mg sau 4 x 0,25 mg) . Expunere suplimentară la 0,25 mg în ziua 5 nu compromite siguranța pacientului.

Informații suplimentare din RCP

Vârstnici

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă. Studiile clinice au inclus pacienți cu vârsta de până la 61 ani. Siponimod trebuie utilizat cu precauție la vârstnici din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitate .

Insuficiență renală

Pe baza studiilor farmacologice clinice, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală .

Insuficiență hepatică Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) . Cu toate că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție când se începe tratamentul la acești pacienți .

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siponimod la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Siponimod este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de



sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple poziția 13.

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

Indicație terapeutică

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creștere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurențelor-, cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 și implicit doza de Siponimod necesară pentru tratamentul de întreținere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3 (homozigoti pentru genotipul CYP2C9*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de inițiere, cât și în perioada de întreținere.

Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie inițiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 și 1,25 mg siponimod în ziua 5.

Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3.

Schema de inițiere a tratamentului cu siponimod

Pachet/kit de titrare Ziua	Doză siponimod	Număr de comprimate de 0,25 mg
Ziua 1	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 2	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 3	0,5 mg	2 comprimate
Ziua 4	0,75 mg	3 comprimate
Ziua 5	1,25 mg	5 comprimate

Tratamentul de întreținere

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.



Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 1 mg pe zi la pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 2 mg pe zi la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*2*2).

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de inițiere a tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreținere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Grupe speciale de pacienți

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcția hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienților cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienți cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă NYHA clasa I și II).

Pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de inițierea terapiei și de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3 - 4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruește pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.



Înainte de inițierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod, ca măsură de precauție pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace:

- bradicardia sinusală (frecvență cardiacă < 55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

La acești pacienți, se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (EKG) înainte de administrarea dozei și la sfârșitul perioadei de observație. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare $QTc \geq 500$ msec, trebuie început un tratament adecvat și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcția hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienți selectați), cardiologică (pacienți selectați). Se vor monitoriza atent toți pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) și alte infecții oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < $0,2 \times 10^9/l$ trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < $0,2 \times 10^9/l$ la un pacient căruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de $0,6 \times 10^9/l$, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare: Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauție din cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depășesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

Contraindicații:



- *Hipersensibilitate la substanța activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienți*
- *Sindrom imunodeficiar.*
- *Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.*
- *Neoplazii active.*
- *Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).*
- *Pacienți care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.*
- *Pacienți cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceștia nu au stimulator cardiac.*
- *Pacienți homozigoți pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3).*
- *În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.*

Tratament prelabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

Oprirea tratamentului

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activității intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod și trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienților cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3 - 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar și, prin urmare, trebuie procedat cu precauție timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.



Vaccinarea:

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficiente.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, adăugarea este definită ca includerea în cadrul aceleași indicații a **unei alte concentrații**, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

2.1. Creare adresabilitate pacienți: adăugarea concentrației de 1 mg, necesară creșterii complianței pacienților la tratament

Creșterea confortului în administrare pentru pacienții cărora li se administrează un singur comprimat pe zi în locul a patru comprimate pe zi, cu atât mai mult cu cât tratamentul cu Mayzent se administrează cronic, iar pacienții cu scleroză multiplă forma secundară progresivă pot prezenta frecvent tulburări de deglutiție.

Reducerea riscului de administrare incorectă a dozei de întreținere prin administrarea unui singur comprimat în locul a patru comprimate, respectarea dozei recomandate fiind obligatorie pentru asigurarea eficacității tratamentului.

3.2. Analiza de impact financiar

Costurile terapiei anuale cu Mayzent 0,25 mg

Conform RCP, tratamentul recomandat cu Mayzent începe cu 0,25 mg o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doze cu administrare o dată pe zi de 0,5 mg în ziua 3, 0,75 mg în ziua 4 și 1,25 mg în ziua 5, pentru a se atinge doza prescrisă de siponimod de întreținere a pacientului cu începere din ziua 6 de 1 mg/zi.



Mayzent 0,25 mg se prezintă sub formă de cutie cu blist. PA/Al/PVC/A x 120 comprimate filmate cu un preț de 5.315,24 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 44,29 Lei/ UT.

Costul terapiei anuale cu Mayzent 0,25 mg este **64.309,08** Lei (16 x 44,29 + 359 x 4 x 44,29).

Costurile terapiei anuale cu Mayzent 1 mg

Conform RCP, tratamentul recomandat cu Mayzent începe cu 0,25 mg o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doze cu administrare o dată pe zi de 0,5 mg în ziua 3, 0,75 mg în ziua 4 și 1,25 mg în ziua 5, pentru a se atinge doza prescrisă de siponimod de întreținere a pacientului cu începere din ziua 6 de 1 mg/zi.

Mayzent 1 mg se prezintă sub formă de cutie cu blist.PA/Al/PVC/Al x 28 comprimate filmate cu un preț de 4.960,90 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 177,175 Lei/ UT.

Costul terapiei anuale cu Mayzent 1 mg este **64.314,495** Lei (8 x 44,29 + 2 x 177,175 + 359 x 177,175).

Comparând costurile celor două concentrații, pe o perioadă de 1 an, se constată că administrarea medicamentului **Mayzent 1 mg**, generează cheltuieli cu 0,008 % mai mici decât Mayzent 0,25 mg, rezultând un impact **bugetar neutru**.

4.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Siponimod cu concentrația 1 mg în indicația „ *tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii*” întrunește criteriile de **adăugare** 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*.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Siponimod și includerea concentrației de 1 mg pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Raport finalizat la data de: 16.11.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu