MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FINGOLIMODUM

INDICAȚII: SCLEROZA MULTIPLĂ

Data depunerii dosarului	**22.09.2020**
Numărul dosarului:	**14973**

Recomandare: adăugare linie de tratament

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Fingolimodum

1.2. DC: Gylenya 0,25 mg, 0,5 mg capsule

1.3. Cod ATC: L04AA27

1.4. Data eliberării APP: 17.03.2011

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Marea Britanie

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	Capsule
Concentraţia	0,25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x blistere PVC/PVDC/Al x 28 capsule

Forma farmaceutică	Capsule
Concentraţia	0,5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x blistere PVC/PVDC/Al x 28 capsule

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165/2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Gilenya 0,25 mg	4264,74 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Gilenya 0,25 mg	152,31 Lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Gilenya 0,5 mg	7456,67 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Gilenya 0,5 mg	266,3 lei

1.1. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Gylenia capsule:

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Gilenya este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienţi adulţi și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste: - Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda	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:	Tratament cronic

administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii Sau - *Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.*	• 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.	

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, republicată în Monitorul Oficial medicamentul cu DCI Fingolimod este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la SECŢIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*, în P4: Programul naţional de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, poziția 10, notat cu semnul specific incheierii contractelor cost-volum „Ω”.

Condițiile de rambursare a medicamentului fingolimod ca terapie pentru indicațiile enumerate la punctul 1.9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,* aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

„

Indicaţie terapeutică

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă extrem de activă la pacienţi adulţi:

- cu activitate intensă a bolii în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii.

Doza recomandată

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

Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:

Înaintea administrării primei doze

- efectuarea unui EKG iniţial 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 funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;

- efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii 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 şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;

- efectuarea unui EKG la sfârşitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

• 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.

Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeaşi 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 şi 4 de tratament;

- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

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

- Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;

- Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:

• cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;

• când, după intervalul de 6 ore, au loc:

o frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;

o nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;

o interval QTc > 500 msec.

Monitorizarea funcţiei hepatice şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

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

• În absenţa 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 creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.

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

• În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:

o Valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Contraindicaţii

- Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.

- Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).

- Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).

- Neoplazii active cunoscute.

- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).

- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic 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 pacienţii nu au stimulator cardiac.

- Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.

- *Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;*
- *Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

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 populaţional 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 utilizeaza în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adaugare 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:* pacienti copii cu SM.

2.1.1 Despre scleroza multiplă

Scleroza multiplă este o boală cronică a sistemului nervos central, caracterizată prin pierderea funcţiei motorii şi senzitive, ca urmare a proceselor de inflamaţie, demielinizare şi degenerescenţă axonală/neuronală, procese mediate imunologic.

Scleroza multiplă este cea mai frecventă cauză neurologică de invaliditate a adultului tânăr (20 - 40 de ani), fiind asociată cu scăderea calităţii vieţii, la care se adaugă o povară economică semnificativă asupra pacienţilor, familiilor acestora, a societăţii şi sistemului de sănătate.

Diagnosticul de SM se bazează pe asocierea de semne clinice şi paraclinice (radiologice şi de laborator), prin obiectivarea diseminării în timp si spaţiu a leziunilor cu caracter inflamator, conform criteriilor Mc Donald (publicate in 2001, şi revizuite în 2005, 2010 şi 2017). SM se manifestă prin episoade clinice acute sau subacute, numite recidive sau pusee, cu o durată de minimum 24 ore, caracterizate prin tulburări neurologice sugestive (relatate de pacient sau obiectivate) în absenţa febrei sau infecţiei. Recidivele pot fi urmate sau nu de remisiuni la majoritatea pacienţilor, cel puţin în prima parte a evoluţiei boli. Prin convenţie, durata de 30 de zile se consideră intervalul minim de timp între două recidive diferite. Remisiunea reprezintă recuperarea completă sau parţială (cu deficite reziduale), dar caracterizată prin lipsă de progresie a semnelor clinice.

Din punct de vedere patogenic, recidivele sau puseele clinice reprezintă manifestarea episoadelor de inflamaţie/demielinizare focală sau multifocală, în timp ce degenerescenta axonală este cauza principală a invalidităţii progresive şi ireversibile, fiind procesul dominant în formele progresive de boală (primară şi secundară), dar prezent încă din stadiile cele mai precoce în toate formele cunoscute ale afecţiunii, inclusiv în forma cu recăderi şi remisiuni.

Din punct de vedere al evoluţiei clinice, se descriu următoarele forme de SM:

Forma recurent-remisivă (SMRR) este cea mai frecventă formă clinică (60-70% cazuri). Se caracterizează prin pusee (recidive) clinic certe, cu recuperare clinică completă sau incompletă (cu sechele). Unele pusee pot să nu aibă deloc recuperare clinică. Între pusee, deficitele neurologice se datorează acumulării sechelelor, fără progresie clinică. Există forme agresive de SMRR - forme foarte active sau forme cu evoluţie rapidă severă, caracterizate prin recidive frecvente, şi activitate a bolii prezentă la examenul IRM, ducând rapid la creşterea dizabilităţii.

Astfel, unele caracteristici ale SMRR pot identifica riscul crescut al anumitor pacienţi de a evolua către o formă de SMSP: vârsta mai înaintată la debut (peste 35 ani) şi debutul cu determinări multiple (în special cu tulburări motorii şi sfincteriene) ; mai mult de două recăderi în primul an; creşterea frecvenţei recăderilor în ultimii ani de evoluţie a bolii; remisiune slabă după recăderi; atingerea unui scor EDSS > 3,5 la un moment dat al evoluţiei bolii; scor EDSS > 3 după primii 3 ani de evoluţie; deficite moderate de tip piramidal; prezenţa unui mare număr de leziuni la examenul IRM.

Forma secundar progresivă (SMSP) - care se caracterizează prin recuperare parţială după pusee şi progresie continuă întreruptă sau nu de pusee, ocazional cu faze de platou. Această formă reprezintă transformarea formei recurent-remisive, după o medie de 1O ani de evoluţie.

Forma progresivă cu recurenţe (SMPR) - caracterizată prin progresie continuă de la debut, dar cu episoade acute de agravare a tabloului clinic, cu sau fără recuperare completă. Este de fapt o formă particulară în care poate evolua forma primar progresivă, dar importantă din punct de vedere terapeutic.

Forma primar progresivă (SMPP) - cu progresie continuă de la debut, ocazional cu faze de platou şi ameliorări minore, temporare. Acestă formă are distribuţie relativ egală între sexe, debutează în jurul vârstei de 40 ani şi afectează mai frecvent şi mai sever, încă de la debut, măduva spinării.

În funcţie de severitatea clinică, se mai descriu, ca forme particulare de SM, o variantă malignă (formă rapid progresivă, cu invaliditate severă sau deces în timp relativ scurt de la debut) şi una benignă (mai mult o apreciere prognostică decât o formă clinică propriu-zisă, diagnosticată atunci când la peste 10 ani de la debut nu există agravare clinică sau nu s-a depăşit scorul EDSS de 3).

După stabilirea diagnosticului pozitiv de scleroză multiplă şi a formei sale evolutive este obligatorie evaluarea gradului de dizabilitate a pacientului conform scorului EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale), această

evaluare fiind necesară atât pentru aprecierea prognosticului evolutiv al pacientului, fiind în acelaşi timp un criteriu important în stabilirea unei conduite terapeutice optime.

1.2. Prevalenţa şi incidenţa sclerozei multiple

Incidenţa raportată a sclerozei multiple (proporţia de cazuri noi înregistrate într-o perioadă de timp) şi prevalenţa (proporţia din populaţie care are acest diagnostic la un moment dat sau într-o perioadă de timp) variază în mod considerabil între regiuni şi populaţii.

Conform MS Atlas, o iniţiativă a Multiple Sclerosis International Federation cu scopul de a oferi informaţii despre SM la nivel global, cea mai mare prevalenţă a SM se înregistrează în America de Nord (140 la 100 000 locuitori) şi în Europa (108 la 100 000 locuitori). Astfel, în 2013, numărul persoanelor diagnosticate cu scleroză multiplă la nivel mondial a fost de 2,3 milioane. Tot în 2013 , în Statele Unite ale Americii şi în cinci ţări importante din Europa (Franţa, Germania, Italia, Spania şi Marea Britanie) se estimau 804 000 de persoane diagnosticate cu SM.

În România se estimează că scleroza multiplă are o prevalenţă de cca. 35-40 la 100 000 locuitori, aşa cum rezultă dintr-o serie de evaluări epidemiologice efectuate în anii '80 de către Prof. Dr. I. Stamatoiu şi colab. Un studiu recent desfăşurat de compania Roche privind impactul SM în România estimează o prevalenţă a sclerozei multiple de 38,3 la 100 000 de locuitori (peste 7 500 de cazuri) pentru anul de referinţă al studiului, respectiv 2016. Din aceşti 7 500 doar aproximativ 5000 au accesat sistemul public de sănătate în anul 2016, având aşadar boala activă.

Incidenţa sclerozei multiple în România pentru anul 2016 a fost estimată la aproximativ 4,9 cazuri la 100 000 de locuitori, corespunzător unui număr de 965 de cazuri noi de scleroză multiplă declarate de către medicii de familie în România. Această estimare, mai mică de 5 cazuri la 10 000locuitori, încadrează scleroza multiplă în categoria bolilor rare.

În ceea ce priveşte pacienţii cu forma foarte activă sau formă severă cu evoluţie rapidă de scleroză multiplă - studiile estimează că un procent de până la 15% dintre pacienţii cu debut de SMRR au această formă, estimând astfel un număr posibil de 140 pacienţi nou diagnosticaţi pe an.

Evaluarea activităţii bolii în scleroza multiplă

Conform indicaţiei aprobate pentru Gilenya în România, scleroza multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, este definită de 2 sau mai multe recidive disabilitante într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2 comparativ cu cel mai recent RMN.

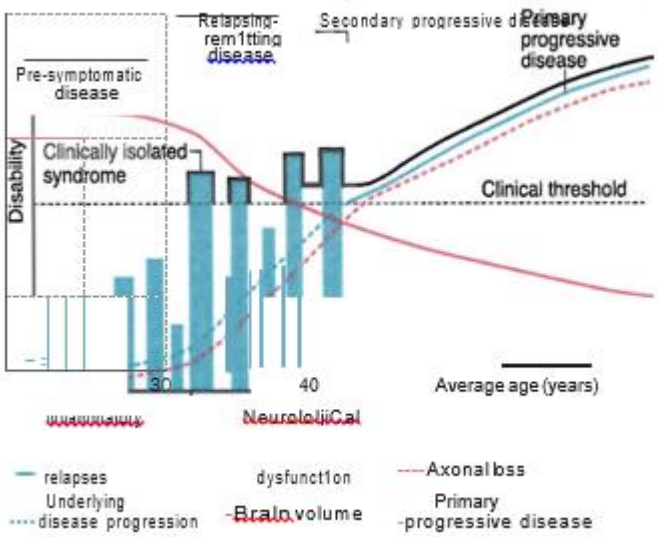
Recunoaşterea factorilor de prognostic la debutul bolii sau în timpul monitorizării evoluţiei este un pas important în identificarea pacienţilor cu formă de SMRR cu risc crescut. Datele obţinute din studiile privind istoria naturală a bolii sugerează câţiva predictori ai unui prognostic nefavorabil, incluzând timpul de la debutul SM până la al doilea episod neurologic, numărul de recidive în primii ani, intervalul de timp de la debutul bolii până la atingerea

scorului EDSS 4.0, vârsta la debut {2!40 ani), implicarea sistemului motor la debut, inclusiv slăbiciunea extremităţilor sau ataxia, cel puţin patru leziuni în T2 sugestive pentru SM şi recuperarea incompletă după primele două recidive (Confavreux şi colab., 2003; Scott şi colab., 2000) . Indicatorii de boală activă la examenul IRM, în perioada după debutul bolii (inclusiv la pacienţii cu sindrom clinic izolat) se corelează de asemenea cu un risc crescut de progresie a dizabilităţii (O'Riordan şi colab., 1998; Rudick şi colab., 2006a; Tintore şi colab., 2015).

Luate împreună, aceste rezultate sugerează că, prin identificarea pacienţilor cu un risc mai mare de agravare a dizabilităţii,specialiştii pot identifica pacienţiicare pot beneficia de iniţierea precoce a unor terapii mult mai active. SM fiind o boală complexă şi heterogenă, există o fereastră critică de oportunitate pentru tratament la începutul cursului bolii.

Recidivele coincid în general cu inflamaţia sistemului nervos central şi demielinizarea, iar dizabilitatea se acumulează pe măsură ce remisiunile post-recidivă se reduc. Celulele T inflamatorii reactive la mielină pătrund în SNC iniţiind inflamaţia. Activarea sistemul imunitar nespecific sau înnăscut poate avea ca rezultat un mediu inflamator auto-întreţinut la nivelul SNC, care duce la progresia bolii (Weiner, 20096) . O activitate considerabilă a bolii poate exista la nivelul SNC chiar în absenţa simptomelor clinice. Studiile patologice şi imagistice au arătat că deteriorarea axonală ireversibilă este detectabilă înainte ca semnele clinice ale SM să devină evidente (Freedman şi colab., 2014).

Figura 1: Scleroza Multiplă - complexitate şi heterogenitate



Sursă - (Dendrou et al,, 2015) 3 - Fernandez O. ls there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 17, October 2017, Pages 75-83, https://doi.org/10.1016/j.msard.2017 .07.003

Astfel, eficacitatea tratamentelor modificatoare ale evoluţiei bolii în SM este maximă în stadiul precoce, inflamator al bolii. La pacienţii cu SMRR cu risc ridicat, posibilitatea de tratament poate fi destul de scurtă (Rush et al., 2015). De aceea, se presupune că un tratament cu o eficacitate ridicată la începutul bolii poate fi necesar pentru a proteja pacienţii cu risc ridicat de a acumula leziuni ireversibile.

Observaţiile conform cărora atât recidivele, cât şi activitatea inflamatorie focală continuă pe IRM - leziuni T2 noi sau în creştere şi gadolinium (Gd) pozitive) sunt asociate cu un prognostic mai prost pe termen scurt şi intermediar, au dus la creşterea adoptării NEOA (No Evidence of Disease Activity - Nicio Evidenţă a Activităţii Bolii) ca ţintă de tratament.

Iniţial, NEOA, rezultat din analizele post hoc al studiilor de fază 3, a luat în considerare trei parametri de activitate a bolii: fără recidive, fără evoluţie a dizabilităţii şi fără activitate evidenţiată la IRM (leziuni T2 noi sau extinse sau leziuni care măresc Gd). Conceptul NEOA a evoluat în timp, înglobând ulterior un alt parametru imagistic - volumul cerebral (NEOA 4). În practica clinică, evoluţia SM este evaluată prin parametrii clinici ai bolii, precum recidivele şi progresia dizabilităţii şi prin examinarea imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM}, care evidenţiază prezenţa activităţii inflamatorii neuronale la nivelul sistemului nervos central.

Aceşti parametri - recidivele, progresia dizabilităţii, leziunile vizibile la IRM (RMN) şi diminuarea volumului creierului (BVL) - sunt utilizaţi în monitorizarea evoluţiei bolii, fiind corelaţi cu afectarea cerebrală a pacienţilor cu scleroză multiplă (SM), dar şi a impactului tratamentelor modificatoare de boală asupra progresiei SM.
Scleroza multiplă este cauza principală de dizabilitate non-traumatică în rândul persoanelor de vârstă tânără şi medie din multe ţări dezvoltate.

În studiul efectuat de compania Roche, menţionat anterior, se precizează că literatura de specialitate evidenţiază o reducere a duratei de viaţă a persoanelor diagnosticate cu scleroză multiplă cuprinsă între 6-13 ani, comparativ cu durata de viaţă a unei persoane sănătoase. în lipsa datelor specifice pentru ţara noastră, şi luând în considerare datele Băncii Mondiale cu privire la speranţa de viaţă medie la naştere în România, pentru 2016 (anul de referinţă al studiului), precum şi validările experţilor medicali consultaţi, studiul ia în calcul o scădere medie de 9,5 ani, respectiv o speranţă de viaţă de 65,5 ani pentru pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă în România, comparativ cu 75 ani, speranţa de viaţă în cazul unei persoane sănătoase. Rezultatele studiului au indicat o rată anuală a mortalităţii pentru scleroza multiplă de 0,33 decese la 100 OOO locuitori (valori care reprezintă aproximări pentru 2016) .

SM este cauza cea mai frecventă a utilizării scaunelor cu rotile între 18-64 ani (Kayeetal., 2000) şi a treia cea mai frecventă cauză de paralizie (după accidentul vascular cerebral şi leziunile măduvei spinării) în toate grupurile de vârstă (Cahill şi colab., 2009) din SUA.

Multe studii au arătat că agravarea simptomelor ca urmare a progresiei dizabilităţii afectează semnificativ activitatea de zi de zi şi calitatea vieţii (Lobentanz et al., 2004; Kobelt et al., 2006 a,c; Miller şi Dishon, 2006; Naci et

al., 2010). Simptomele care apar în timpul recidivelor durează săptămâni până la luni şi duc la reducerea mobilităţii (Parkinetal„ 2000), o agravare temporară a durerii (Parkinetal., 2000), un risc crescut de simptome de depresie (Moore etal., 2012), o calitate a vieţii şi o funcţionalitate mai redusă (Nacietal., 2010; Oleen- Burkeyetal., 2012); acestea se adaugă poverii semnificative aduse de simptomele deja acumulate. Nivelurile de şomaj în rândul persoanelor cu SM sunt mai mari decât cei din populaţia generală, chiar şi la niveluri scăzute de dizabilitate fizică, ceea ce sugerează afectarea timpurie a capacităţii de muncă (Kobeltetal., 2006b, 2009; Eurostat, 2015). Boala afectează astfel în mod negativ persoanele cu SM şi familiile lor şi implică, în acelaşi timp, o povară economică importantă pe termen lung.

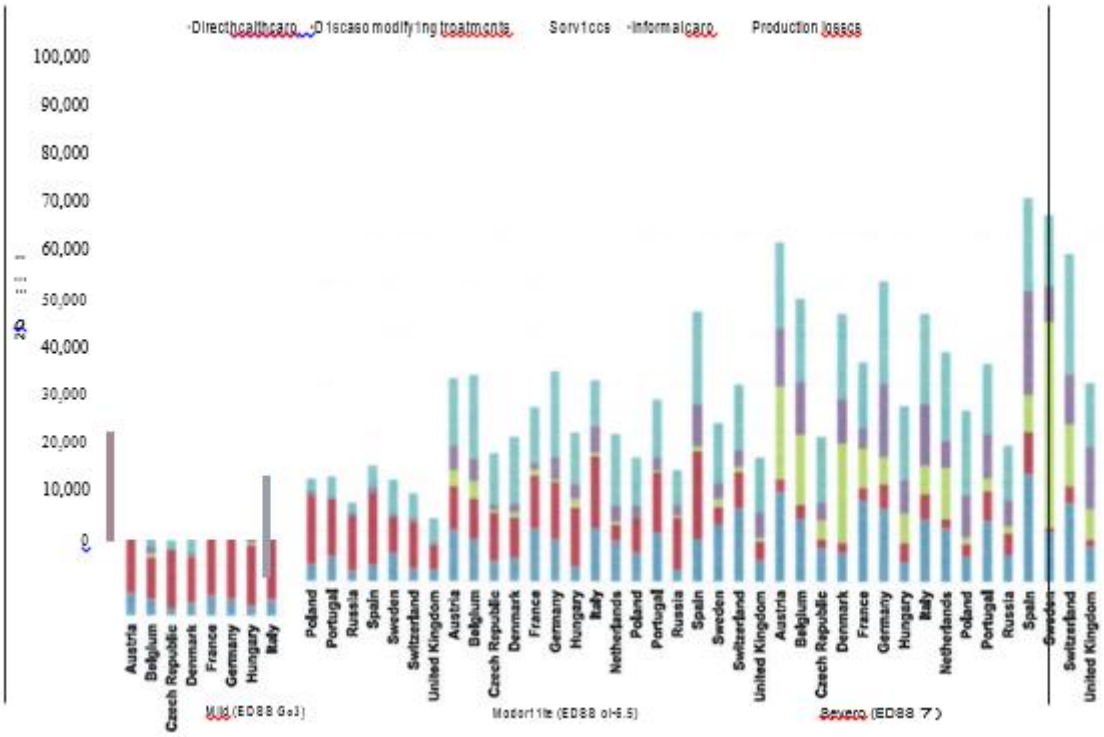
Un studiu recent desfăşurat de Kobelt et al. a măsurat povara bolii în 16 ţări din Europa. Astfel, 16 808 pacienţi au oferit informaţii despre costurile asociate SM, raportate la indicele EDSS (Expanded Disability Status Scale) de severitate a bolii. Acesta este unul dintre cele mai recente studii despre costurile SM derulate de Kolbelt et al., iar metodologia este similară cu cea folosită în publicaţiile anterioare. Ţările incluse în studiu au fost Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Franţa, Germania, Ungaria, Italia, Olanda, Polonia, Portugalia, Rusia, Spania, Suedia, Elveţia şi Marea Britanie.

Majoritatea participanţilor la studiu aveau scleroză multiplă recurent remisivă- SMRR (52%) şi o vârsta medie de 51.5 ani. În ceea ce priveste impactul severităţii bolii s-a constatat o creştere a costurilor medii totale cu creşterea severităţii bolii (22 800 EUR PPP în varianta uşoară a bolii, 37 100 EUR PPP în varianta moderată şi 57 500 EUR PPP în varianta severă), iar costurile asociate sistemului de îngrijiri de sănătate au reprezentat 68%, 47% şi respectiv 26%. La debutul bolii, costurile sunt în mare parte generate de terapiile pentru modificarea bolii, iar pe măsură ce boala avansează costurile provin mai mult din servicii comunitare şi din servicii de îngrijire informală.

Pierderile de productivitate joacă un rol important în costurile asociate stadiilor de boală moderată şi severă. Costurile sunt convertite în Euro şi ajustate cu puterea de cumpărare (PPP) în funcţie de PIB. EDSS - Expanded Disability Status Scale.

Distribuţia costurilor asociate sclerozei multiple în funcţie de severitatea bolii

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro



Sursa - *Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler. 2017;23(8):1123-1136. doi:10.1177/1352458517694432*

Aceste date sugerează că un tratament cu eficacitate ridicată, iniţiat precoce, care să controleze evoluţia bolii, reducând numărul recidivelor, duce implicit la scăderea semnificativă a costurilor socio- economice asociate.

Concluzii din studiile FREEDOMS 18, TRANSFORMS 19, PANGAEA20 şi din REAL WORLD EVIDENCE poziţionează Gilenya ca pe un medicament oral de modificare a bolii cu eficacitate crescută în rândul pacienţilor naivi la tratament. Fingolimod este o medicaţie recomandată ca terapie de primă linie ca tratament modificator al evoluţiei bolii în baza datelor de eficacitate şi siguranţă, lucru susţinut prin studiile FREEDOMS, TRANSFORMS, PANGAEA dar şi de date din practica clinică (REAL WORLD EVIDENCE). Fingolimod este o terapie modificatoare de boală, cu administrare orală. Gilenya reduce degenerarea focală sau difuză a creierului şi are impact pe cei patru parametri prin care se evaluează activitatea bolii - recidivele, progresia dizabilităţii, activitatea bolii la examenul IRM (RMN) şi diminuarea volumului creierului (BVL).

FREEDOMS a fost un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat placebo care a comparat două doze de fingolimod 0,5 mg şi 1,25 mg administrate o dată pe zi cu placebo, pe o perioadă de 2 ani. în studiu au fost înrolaţi 1 272 pacienţi, iar 59% dintre ei nu primiseră nicio formă de terapie modificatoare de boală. Studiul s-a axat pe măsurarea ratei anuale a recidivelor (RAR) de-a lungul celor 2 ani de studiu, iar alte rezultate clinice şi radiologice au fost examinate în plan secundar .

Rata anuală de recidivă a fost 0,40 în braţul placebo şi O, 18 în braţul în care a fost administrată doza redusă de fingolimod, corespunzând cu o reducere relativă a RAR de 54% şi respectiv 60% (P=0,001 pentru ambele comparaţii cu placebo).

În studiul FREEDOMS I au fost incluşi 493 pacienţi naivi la tratament, iar în studiul FREEDOMS li au fost incluşi 264 pacienţi naivi la tratament. Criteriile de eligibilitate au fost vârsta de 18-55 ani, diagnostic de scleroză multiplă, corespunzând criteriilor McDonald, una sau mai multe recivide înregistrate în ultimul an sau în cei 2 ani anteriori şi un scor Expanded Disability Status Scale (EDSS) între O - 5,5. EDSS variază între 0-10, scorurile mai ridicate indicând dizabilitate mai mare.

Gilenya a dovedit că are efecte semnificative în reducerea ratelor de recidivă, în evoluţia la evaluarea IRM versus placebo şi faţă de Avonex (interferon beta 1a i.m.) şi că reduce progresia confirmată a dizabilităţii (COP - confirmed disability progression) versus placebo. Gilenya este asociată şi cu o reducere timpurie, consistentă şi susţinută a scăderii volumului creierului. Aceasta este una dintre concluziile din faza 3 a studiilor FREEDOMS, FREEDOMS II şi TRANSFORMS.

Principalele concluziiale studiului FREEDOMS

EDSS

Riscul de progresie a dizabilităţii evaluat pe o perioadă de 3 luni a fost mai redus în ambele braţe de studiu în care s-a administrat fingolimod, cu rată de hazard de 0,70 în grupul cu doză redusă 0,5 mg (P=0,026) comparativ cu placebo.

Scorurile medii EDSS şi Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) fie au rămas stabile sau s-au îmbunătăţit uşor cu tratamentul cu fingolimod faţă de o înrăutăţire semnificativă în braţul placebo. Variaţia absolută a EDSS şi din MSFC a fost neglijabilă şi nesemnificativă din punct de vedere clinic.

Evaluarea progresiei bolii prin IRM

Toate examinările IRM efectuate în diverse momente pe parcursul celor 2 ani ai studiului - inclusiv numărul leziunilor Gd+, numărul leziunilor T2 crescute din punct de vedere număr şi volum, leziunile hipointense în volum T1 şi volumul total al creierului - au fost semnificativ mai bune din punct de vedere statistic atunci când s-au comparat dozele de 0,5 mg şi de 1,25 mg de fingolimod cu placebo.

Evaluarea progresiei bolii prin IRM

Toate examinările IRM efectuate în diverse momente pe parcursul celor 2 ani ai studiului - inclusiv numărul leziunilor Gd+, numărul leziunilor T2 crescute din punct de vedere număr şi volum, leziunile hipointense în volum T1 şi volumul total al creierului - au fost semnificativ mai bune din punct de vedere statistic atunci când s-au comparat dozele de 0,5 mg şi de 1,25 mg de fingolimod cu placebo.

Rata anuală de recidivă

Fingolimod a demonstrat o îmbunătăţi re semnificativă a ratei anuale de recidivă comparativ cu placebo. DCI s-a asociat cu o reducere de 54% a ratei anuale de recidivă faţă de placebo, în studiul FREEDOMS li (0,21 vs 0,4, pe parcursul a doi ani)

- în studiile care compară tratamentele active s-au raportat reduceri semnificative ale ratei anuale de recidivă (52% reducere în studiul TRANSFORMS , în primul an) pentru Gilenya versus Avonex

- FREEDOMS I arată o scădere a ratei anuale de recidivă cu 67% pentru fingolimod faţă de grupul tratat cu placebo.

Studiul TRANSFORMS dovedeşte că Gilenya reduce rata anuală a recidivelor versus IFN la pacienţii naivi la tratament, la care fingolimod a fost administrat ca tratament de linia I.

Studiul TRANSFORMS (TRANSFORMS Trial Assessing injectable interferon vs FTY720 Oral in RRMS) a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, dublu-dummy care s-a desfăşurat pe 1 an de zile, folosind ca şi comparator activ IFNβ1a IM (Avonex®) - terapie modificatoare de boală, deja existentă, administrată intramuscular o dată pe săptămână. 1 292 pacienţi au primit tratament 1:1:1, în mod aleatoriu.

La fel ca în cazul studiului FREEDOMS, obiectivul principal a fost evaluarea ratei anuale a recidivelor (RAR). Nivelul RAR a fost 0,16 pentru braţul în care s-a administrat doza de 0,5 mg şi 0,20 în braţul în care s- a administrat doza de 1,25 mg fingolimod pentru tratamentul pacienţilor naivi cu scleroză multiplă (conform Journal of Central Nervous System Disease 2011 :3 47), faţă de 0,33 în cazul pacienţilor cărora li s-a administrat IFN131a şi care au înregistrat RAR de 52% şi respectiv 38% (P= 0.001 pentru ambele comparaţii).

Criteriile de eligibilitate pentru includerea pacienţilor în studiu au fost: vârsta între 18-55 ani, să fi primit un diagnostic de scleroză multiplă recurent remisivă şi să aibă un scor EDSS între O - 5.5 (scorul EDSS poate varia de la 0 la 10, un scor mai ridicat indicând un grad crescut de dizabilitate) .

În studiul TRANSFORMS, în care au fost studiate efectele Gilenya versus IFNβ1a IM (Avonex®), au fost incluşi 366 pacienţi naivi la tratament.

Rezultatele arată o scădere a RAR cu 25% vs IFN.

2.2. *Nivel de compensare similar:* DCI Fingolimod este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la SECŢIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*, în P4: Programul naţional de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, poziția 10, notat cu semnul specific incheierii contractelor cost-volum.

2.3. Statele Membre UE in care DCI este compensat: Belgia, Danemarca, Franta, Germania, Lituania, Luxemburg, Olanda, Scotia, Spania, Suedia.

3. Recomandări

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Fingolimod pentru indicaţia :" *Gilenya este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienţi adulţi și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:*

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

Sau

- *Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN*"

Raport finalizat la data de: 01.04.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu