



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FINGOLIMODUM

INDICAȚII: SCLEROZA MULTIPLĂ

Data depunerii dosarului

22.09.2020

Numărul dosarului:

14973

Recomandare: adăugare segment populațional pediatric





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Fingolimodum

1.2. DC: Gilyenia 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
Concentrația	0,25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x blistere PVC/PVDC/Al x 28 capsule

Forma farmaceutică	Capsule
Concentrația	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 Gilyenia 0,25 mg	4264,74 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Gilyenia 0,25 mg	152,31 Lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Gilyenia 0,5 mg	7456,67 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Gilyenia 0,5 mg	266,3 lei

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

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Gilyenia 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	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 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.

- 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 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, republicată în Monitorul Oficial medicamentul cu DCI Fingolimod 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 10, notat cu semnul specific încheierii 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 internaționale prevăzute 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, 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:

” **Indicație terapeutică**

DCI Fingolimodum 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 administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin 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.

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.

• 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.

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

- Prelungirea 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;

- Prelungiți 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. 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 *inclusiunea în cadrul aceleiași 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: pacienți copii cu SM.

Scleroza multiplă pediatrică (SMP) este o variantă rară de scleroză multiplă caracterizată prin apariția unuia sau a mai multor episoade de simptome clinice ale sistemului nervos central cauzate de demielinizarea aparută la nivelul sistemului nervos central, cu diseminare dovedită radiologic a leziunilor inflamatorii în spațiu și timp, după excluderea altor afecțiuni - înainte de vârsta de 18 ani. În general, scleroza multiplă este considerată ca fiind specifică populației adulte, însă poate apărea și în rândul copiilor și adolescenților, boala putând debuta foarte devreme, chiar de la vârsta de 2 ani. Conform publicației intitulată „Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) January 2021,, scleroza multiplă pediatrică reprezintă o boală rară, având atribuit codul ORPHA:477738. Pacienții pediatrici cu SM prezintă un curs al bolii predominant remitent-remisiv, cu primul atac constând de obicei din nevrită optică, mielită transversă, encefalomielită acută diseminată și deficite neurologice monofocale sau polifocale.

Scleroza multiplă pediatrică este o boală debilitantă, asociată cu o scădere a calității vieții și cu multiple comorbidități care cauzează dizabilitate semnificativă și o povară mare a bolii. Toate acestea pun o povară economică semnificativă asupra pacienților, familiilor acestora, societății și sistemului de sănătate.



Persoanele care dezvoltă SM încă din copilărie sunt mai predispușe să prezinte dizabilități accentuate la o vârstă mai mică față de persoanele diagnosticate la vârsta adultă. Astfel, instituirea cât mai timpurie a unei terapii cu eficacitate crescută este absolut necesară pentru a încetini progresia bolii.

Prevalența bolii

Se estimează că aproximativ 2,3 milioane de persoane din întreaga lume suferă de SM. Nu se cunoaște exact numărul celor diagnosticați cu vârsta sub 16 ani, însă până la 10% dintre persoanele cu SM manifestă primele simptome înaintea vârstei de 16 ani și <1% sub 10 ani

Conform MS Atlas, în România, prevalența sclerozei multiple la copii este de 100, iar rata globală anuală de incidență a sclerozei multiple în rândul copiilor este de 0,87 la 100 000 copii.

Evoluția bolii

Debutul sclerozei multiple la vârsta copilăriei se asociază cu recidive frecvente și evoluează în scleroza multiplă secundar-progresivă (SMSP) la o vârstă în medie cu 10 ani mai mică decât în cazul adulților. Chiar dacă progresia poate fi mai lentă decât la adulți, dizabilitatea moderată până la severă este atinsă la vârsta mai tânără. (Renoux et al., 20078).

Scleroza multiplă pediatrică are caracteristici distincte și cursul bolii este diferit față de adulți:

Copiii sunt mai puțin susceptibili să dezvolte scleroza multiplă primar progresivă sau forme secundare, în copilărie.

98% dintre pacienții pediatrici cu scleroză multiplă prezintă o formă recurent-remisivă (RR), comparativ cu 84% dintre pacienții adulți.

La 85-90% dintre pacienți boala urmează un curs de tip scleroză multiplă activă recidivantă. Ratele de recidivă sunt de peste două ori mai mari în cazul sclerozei multiple cu debut pediatric față de scleroza multiplă care debutează la vârsta adultă, iar recidivele pot fi mult mai severe (Gorman et al. 2009. Bigi și Banwell).

Durata scurtă dintre recidive favorizează acumularea de handicap. Cu toate acestea, majoritatea copiilor și adolescenților se recuperează după recidivele inițiale și subsecvente. Durata de timp până la dizabilitatea fizică și până la faza secundar progresivă a bolii este mai lungă în cazul sclerozei multiple care debutează la vârsta copilăriei față de cazul debutului la vârsta adultă.

În ciuda recuperării clinice aparente după recidive, datorată plasticității neuronale mai bune, afectarea cognitivă este frecventă, iar amânarea tratamentului poate avea un impact negativ asupra activităților sociale și asupra performanței școlare.



Povara bolii

Scleroza multiplă pediatrică este o boală invalidantă, cu multiple comorbidități. Aceasta boala pune o povara mare din punct de vedere simptomatic asupra copiilor și adolescenților și influențează negativ calitatea vieții și capacitatea de a-și derula, în mod normal, activitățile zilnice. Scleroza multiplă pediatrică afectează pacienții și pune o povară mare asupra familiilor, sistemului de sănătate și societății.

Simptomele invalidante ale sclerozei multiple în rândul populației pediatrice limitează abilitatea pacienților de a-și derula activitățile zilnice, precum mersul la școală și funcționarea fizică și emoțională (MSSC, 2011). În cazul a 90% dintre pacienți numărul de zile de absență de la școală a fost mare (>30 zile) și absența a fost cauzată de vizite la medic, de recidive ale bolii sau de efectele adverse ale terapiei urmate. (Amato et al., 2010).

Simptomele pot fi greu de suportat de către pacienții copii și adolescenți - 30% dintre copii au tulburări cognitive semnificative, 50% manifesta semne de depresie și 75% manifesta oboseală în primii doi ani de la debutul bolii (Bigi and Banwell, 2012).

Tulburările neurologice au fost asociate cu mai multe variabile care definesc calitatea vieții.

Pacienții au raportat tulburări de somn, probleme psihice și dificultăți de socializare;

Parinții au raportat dificultăți cognitive, limitări fizice, dificultăți de socializare și probleme academice (MacAllister et al. 2009);

Cefaleea este mai frecventă în cazul copiilor care suferă de scleroză multiplă decât în cazul adulților (Sindern et al. 1992) și a fost raportată în cazul a peste 50% dintre pacienții cu SM (Singh et al. 2016);

Printre simptomele mai puțin întâlnite se numără tulburări intestinale și ale vezicii și disfuncții ale tractului urinar (Gusev et al. 2002, Scheepe et al. 2016);

Dezvoltarea sclerozei multiple la o vârstă tânără aduce un risc major de disfuncție cognitivă, indiferent de coeficientul de inteligență (Hosseini et al. 2014, Till et al. 2014). Proporția de pacienți pediatrici cu scleroză multiplă care manifestă tulburări cognitive se încadrează între 7,7% - 54%.

Cogniția socială (capacitatea de a înțelege și interpreta starea mentală a altora, cunoștințele, credințele și emoțiile) este afectată în rândul pacienților cu scleroză multiplă, compromițând relațiile sociale și contribuind la declinul mental (Charvet et al. 2014).

Pacienții pediatrici cu scleroză multiplă pun o povară economică substanțială asupra sistemului de sănătate și părinților sau aparținătorilor. În 2014, costul mediu per pacient pediatric cu SM a fost de 26 523 USD (Wright et al.



2017). Cea mai mare pondere în costul mediu asociat îngrijirii pacientului a fost costul de îngrijire în afara sistemului sanitar (83,1%), urmat de costul de îngrijire în cadrul sistemului sanitar (13,6%) și de vizitele la unitățile de primiri urgențe (3,3%) (Wright et al. 2017).

Pacienții la care scleroza multiplă debutează la vârste mai mici sunt predispuși să aibă o rată mare de spitalizare și o durată mai mare a internărilor (Evans et al. 2012). Astfel, numărul de internări și durata totală a zilelor de spitalizare este mai mare în rândul pacienților pediatrici cu SM față de pacienții adulți cu SM.

Nevoia medicală necoperită de terapii modificatoare ale evoluției bolii (DMT - disease modifying treatment) în stadiul precoce al sclerozei multiple cu debut pediatric

Persoanele care dezvoltă scleroză multiplă încă din copilărie se confruntă cu de două până la trei ori mai multe recidive față de adulți, fiind mai expuse să prezinte dizabilități accentuate la o vârstă mai tânără. Adesea, acestea conduc la un prognostic mai sever și la un handicap ireversibil mai devreme, în comparație cu scleroză multiplă cu debut la vârsta adultă.

De aceea, această populație tânără afectată de SM are nevoie critică de o opțiune eficientă de tratament, care să fie inițiată într-un stadiu cât mai precoce, pentru a preveni apariția recidivelor, acumularea progresiei dizabilității și a afectării SNC (Chitnis et al., 2012, Ghezzi et al., 2010). Pe lângă acumularea dizabilității fizice, amânarea tratamentului poate avea un impact negativ asupra activităților sociale și asupra performanței școlare.

În prezent, opțiunile terapeutice utilizate la copiii peste 12 ani sunt interferonii, însă, pentru aceste terapii nu s-au desfășurat studii proiectate și calibrate pentru evaluarea eficacității în populația pediatrică. Siguranța și tolerabilitatea terapiilor care modifică evoluția bolii (DMT-urilor), disponibile în prezent, au fost evaluate în mai multe studii deschise observaționale.

Terapiile modificatoare ale evoluției bolii (DMT) au nevoie de o evaluare cuprinzătoare și prospectivă a impactului pe care îl au asupra rezultatelor clinice măsurate, cu perioade de observare mai lungi în timp, și de o evaluare a integrității creierului din punct de vedere al rezultatului RMN-ului în ceea ce privește acumularea de leziuni, volumul creierului și modificări structurale.

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

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsula de 0, 25 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg: o capsula de 0, 5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

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 doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăriri ca la inițierea tratamentului.

Studiul de faza 3 PARADIGMS (02311) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, cu durată flexibilă de până la 24 luni, care a inclus 215 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și sub <18 ani (n=107 cărora li s-a administrat fingolimod și 108 cărora li s-a administrat interferon beta-1a 30 μg, prin injecție intramusculară, o dată pe săptămână).

În studiu au fost incluși 107 pacienți, dintre care 69 pacienți (64,5%) naivi la tratament. Durata bolii de la momentul diagnosticului de scleroză multiplă a fost în medie de 1,1+/- 1,3 ani, iar numărul de recăderi de boală în ultimii 2 ani înainte de randomizare au fost, în medie, de 2,4+/-1,4. Rezultatele studiului au fost semnificative statistic în favoarea grupului tratat cu fingolimod, pentru toată populația pediatrică inclusă în studiu. De asemenea, procentul de pacienți care nu au avut recidivă la 24 luni este semnificativ crescut în grupul tratat cu fingolimod (85,7%) versus brațul tratat cu interferon beta-1a (38,8%).

Rata recidivelor:

Fingolimod a demonstrat o eficacitate superioară semnificativă statistic comparativ cu IFN β-1a IM la populația pediatrică cu SM inclusă în studiu. Tratamentul cu fingolimod corespunde unei scăderi cu 81,9% a ARR (rata anuală a recidivelor) comparativ cu IFN β-1a IM (p<0,001).

Timpul până la prima recidivă confirmată a fost semnificativ întârziat la pacienții tratați cu fingolimod comparativ cu cei tratați cu IFN β-1a IM. Estimarea Kaplan-Meier a procentului de pacienți față de recidive în luna 24 a fost mai mare la fingolimod (85,7%) față de IFN β-1a IM (38,8%), cu o reducere a riscului de 82,2% (p<0,001).

La pacienții tratați cu fingolimod s-a demonstrat o reducere semnificativă a ARR cumulativă la fiecare evaluare trimestrială (luna 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 și 24) comparativ cu IFN β-1a IM, arătând un efect susținut și consistent al tratamentului în timp.

Rezultatele IRM:

Până în luna 24, rata anuală a numărului de leziuni T2 noi sau recent crescute a fost semnificativ mai mică, din punct de vedere statistic, în rândul pacienților pediatrici tratați cu fingolimod față de cei tratați cu IFN β-1a IM. Reducerea a fost de 52,6% (p<0,001)

Tratamentul cu fingolimod a avut ca efect o reducere semnificativă, cu 66,0%, a numărului de leziuni Gd-captante T1 în comparație cu IFN β-1a IM, până în luna 24 (p<0,001). O proporție semnificativ mai mare a pacienților din



grupul celor care au primit tratament cu fingolimod (77,4%) nu au prezentat leziuni Gd-captante T1 față de pacienții din grupul care au primit tratament cu IFN β -1a IM, din care doar 53,5% nu au prezentat astfel de leziuni în luna 24.

Volumul mediu de leziuni T1 GD-captante a fost semnificativ scăzut în grupul de pacienți tratați cu fingolimod comparativ cu grupul tratat cu IFN β -1a IM, la 6 luni ($p < 0,001$). Acest rezultat s-a menținut până la finalul studiului.

Proporția pacienților care nu au prezentat leziuni T2 noi sau mărite a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților care au primit tratament cu fingolimod față de pacienții care au primit tratament cu IFN β -1a IM. Numarul și volumul leziunilor T2, precum și numărul noilor leziuni T1 hipointense a fost mai mic în rândul pacienților cărora li s-a administrat fingolimod față de pacienții cărora li s-a administrat IFN β -1a IM, în toate măsurătorile efectuate până în luna 24. Volumul leziunii T1 hipointensă a fost comparabil pentru cele două grupuri.

Comparând momentul inițial cu luna 24 s-a constatat ca pacienții care au primit tratament cu fingolimod au avut scăderi ale volumului cerebral semnificativ mai mici față de cei care au primit tratament cu IFN β -1a IM ($p = 0,014$).

Progresia dizabilității:

A fost observată o reducere numerică în scorul mediu EDSS (Expanded Disability Status Scale) în rândul pacienților tratați cu fingolimod față de pacienții tratați cu IFN β -1a IM, care au înregistrat o creștere sau stagnare a scorului EDSS. Aceste rezultate s-au pastrat în toate momentele în care s-au făcut măsurători.

Progresia confirmată a dizabilității (CDP, confirmed disability progression) la 3 luni a fost întârziată în mod semnificativ cu fingolimod față de IFN β -1a IM ($p = 0,015$). În general, 95,2% dintre pacienții din grupul fingolimod nu aveau progresia dizabilității confirmată la 3 luni și la evaluarea din luna 24, față de 84,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN β -1a IM, cu o reducere a riscului de 77,2% în grupul fingolimod ($p < 0,007$).

Rezultate raportate de pacienți:

La finalul studiului au fost observate îmbunătățiri consistente față de valoarea inițială a scorurilor PedsQL, incluzând Scala totală, Scorul de sănătate fizică și sănătate psihosocială la pacienții tratați cu fingolimod, în comparație cu agravarea constantă observată la pacienții tratați cu IFN β -1a IM, conform scorului PedsQL, așa cum a fost raportat de părinți și prin auto-evaluarea pacientului.

Cogniția:

Rezultatele înregistrate pe grupurile de pacienți tratați cu fingolimod și cei tratați cu IFN β -1a IM și testați nu au arătat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în lunile 12 sau 24, comparativ cu momentul inițial al



studiului. Grupurile au fost evaluate folosind SDMT (Symbol Digit Modalities Test), VMI (Visual-Motor Integration), TMT (Trail Making Test), SRT (Selective Reminding Test) sau O-KEFS .

Siguranța:

Un număr mai mare din grupul pacienților tratați cu fingolimod au finalizat studiul (92,5%) comparativ cu numărul celor din grupul de pacienți tratați cu IFN β -1a IM (75%).

Incidența generală a evenimentelor adverse (EA) a fost mai mică în grupul pacienților tratați cu fingolimod (88,8%) comparativ cu cea în grupul pacienților tratați cu IFN β -1a IM (95,3%).

Per total, incidența reacțiilor adverse severe a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu fingolimod (19 pacienți, 17,8%) comparativ cu pacienții tratați cu IFN β -1a IM (10 pacienți 9,3%).

Cele mai comune reacții adverse raportate au fost din categoria infecțiilor și infestațiilor și au fost comparabile între cele două grupuri de pacienți (59,8% în rândul pacienților tratați cu fingolimod, respectiv 56, 1% în rândul pacienților tratați cu IFN β -1a IM).

Pe parcursul studiului nu au fost raportate decese.

Majoritatea reacțiilor adverse raportate în cele două grupuri de tratament au fost moderate în severitate.

Numărul pacienților suspecți de a avea reacții adverse legate de medicamentul fingolimod administrat în studiu a fost mai mic decât cel al pacienților cărora li se administra IFN β -1a IM - 46,7% versus 66,4%.

Incidența reacțiilor adverse care au dus la întreruperea permanentă a studiului a fost similară între cele două grupuri de pacienți (5 pacienți din fiecare grup, adică 4,7%).

Per total, fingolimod a dovedit o tolerabilitate bună, iar rezultatele în urma măsurării siguranței produsului au dovedit un profil pozitiv de beneficiu-risc pentru fingolimod în rândul pacienților pediatrici cu scleroză multiplă remisivă.

2.2. Nivel de compensare similar: DCI Fingolimod 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 10, notat cu semnul specific incheierii contractelor cost-volum.

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



3. Recomandari

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Fingolimod pentru indicația :”
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”*

cu includerea segmentului populational pediatric.

Raport finalizat la data de: 01.04.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu