



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





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

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

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Gylenya 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



<p>administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii</p> <p>Sau</p> <p>- 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.</p>	<ul style="list-style-type: none">• 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 administrării 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.

2.1.1 Despre scleroza multiplă

Scleroza multiplă este o boală cronică a sistemului nervos central, caracterizată prin pierderea funcției motorii și senzitive, ca urmare a proceselor de inflamație, demielinizare și degenerescență 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 calității vieții, la care se adaugă o povară economică semnificativă asupra pacienților, familiilor acestora, a societății și sistemului de sănătate.

Diagnosticul de SM se bazează pe asocierea de semne clinice și paraclinice (radiologice și de laborator), prin obiectivarea diseminării în timp și spațiu a leziunilor cu caracter inflamator, conform criteriilor Mc Donald (publicate în 2001, și revizuite în 2005, 2010 și 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 absența febrei sau infecției. Recidivele pot fi urmate sau nu de remisiuni la majoritatea pacienților, cel puțin în prima parte a evoluției bolii. Prin convenție, durata de 30 de zile se consideră intervalul minim de timp între două recidive diferite. Remisiunea reprezintă recuperarea completă sau parțială (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 inflamație/demielinizare focală sau multifocală, în timp ce degenerescenta axonală este cauza principală a invalidității progresive și ireversibile, fiind procesul dominant în formele progresive de boală (primară și secundară), dar prezent încă din stadiile cele mai precoce în toate formele cunoscute ale afecțiunii, inclusiv în forma cu recăderi și remisiuni.

Din punct de vedere al evoluției 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) clinice certe, cu recuperare clinică completă sau incompletă (cu sechele). Unele pusee pot să nu aibă deloc recuperare clinică. Între pusee, deficitul neurologic se datorează acumulării sechelelor, fără progresie clinică. Există forme agresive de SMRR - forme foarte active sau forme cu evoluție rapidă severă, caracterizate prin recidive frecvente, și activitate a bolii prezentă la examenul IRM, ducând rapid la creșterea dizabilității.

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

Forma secundar progresivă (SMSP) - care se caracterizează prin recuperare parțială după pusee și progresie continuă întreruptă sau nu de pusee, ocazional cu faze de platou. Această formă reprezintă transformarea formei recurent-remisive, după o medie de 10 ani de evoluție.

Forma progresivă cu recurențe (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 și ameliorări minore, temporare. Această formă are distribuție relativ egală între sexe, debutează în jurul vârstei de 40 ani și afectează mai frecvent și mai sever, încă de la debut, măduva spinării.

În funcție 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) și 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 depășit scorul EDSS de 3).

După stabilirea diagnosticului pozitiv de scleroză multiplă și 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 același timp un criteriu important în stabilirea unei conduite terapeutice optime.

1.2. Prevalența și incidența sclerozei multiple

Incidența raportată a sclerozei multiple (proporția de cazuri noi înregistrate într-o perioadă de timp) și prevalența (proporția din populație care are acest diagnostic la un moment dat sau într-o perioadă de timp) variază în mod considerabil între regiuni și populații.

Conform MS Atlas, o inițiativă a Multiple Sclerosis International Federation cu scopul de a oferi informații despre SM la nivel global, cea mai mare prevalență a SM se înregistrează în America de Nord (140 la 100 000 locuitori) și 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 și în cinci țări importante din Europa (Franța, Germania, Italia, Spania și Marea Britanie) se estimau 804 000 de persoane diagnosticate cu SM.

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

Incidența 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 10 000 locuitori, încadrează scleroza multiplă în categoria bolilor rare.

În ceea ce privește pacienții cu forma foarte activă sau formă severă cu evoluție rapidă de scleroză multiplă - studiile estimează că un procent de până la 15% dintre pacienții cu debut de SMRR au această formă, estimând astfel un număr posibil de 140 pacienți nou diagnosticați pe an.

Evaluarea activității bolii în scleroza multiplă

Conform indicației aprobate pentru Gilenya în România, scleroza multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, este 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.

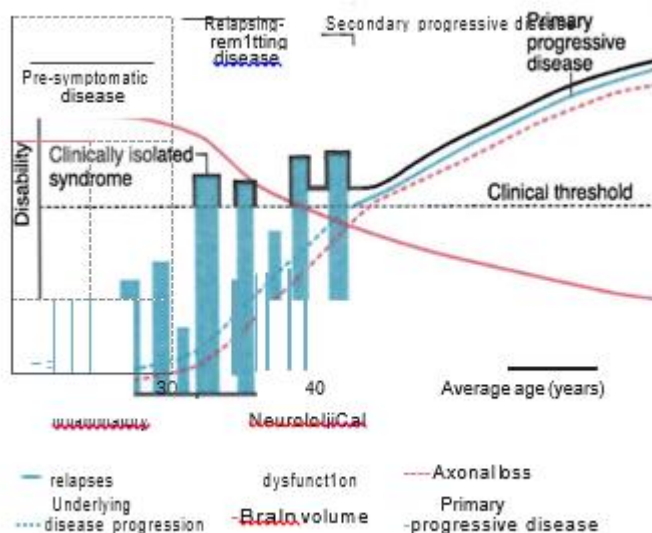
Recunoașterea factorilor de prognostic la debutul bolii sau în timpul monitorizării evoluției este un pas important în identificarea pacienților cu formă de SMRR cu risc crescut. Datele obținute din studiile privind istoria naturală a bolii sugerează câțiva predictor ai unui prognostic nefavorabil, incluzând 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 (>40 ani), implicarea sistemului motor la debut, inclusiv slăbiciunea extremităților sau ataxia, cel puțin patru leziuni în T2 sugestive pentru SM și recuperarea incompletă după primele două recidive (Confavreux și colab., 2003; Scott și colab., 2000). Indicatorii de boală activă la examenul IRM, în perioada după debutul bolii (inclusiv la pacienții cu sindrom clinic izolat) se corelează de asemenea cu un risc crescut de progresie a dizabilității (O'Riordan și colab., 1998; Rudick și colab., 2006a; Tintore și colab., 2015).

Luate împreună, aceste rezultate sugerează că, prin identificarea pacienților cu un risc mai mare de agravare a dizabilității, specialiștii pot identifica pacienții care pot beneficia de inițierea precoce a unor terapii mult mai active. SM fiind o boală complexă și heterogenă, există o fereastră critică de oportunitate pentru tratament la începutul cursului bolii.

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

Figura 1: Scleroza Multiplă - complexitate și heterogenitate



Sursă - (Dendrou et al., 2015) 3 - Fernandez O. Is 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 evoluției bolii în SM este maximă în stadiul precoce, inflamator al bolii. La pacienții 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 pacienții cu risc ridicat de a acumula leziuni ireversibile.

Observațiile conform cărora atât recidivele, cât și activitatea inflamatorie focală continuă pe IRM - leziuni T2 noi sau în creștere și gadolinium (Gd) pozitive) sunt asociate cu un prognostic mai prost pe termen scurt și intermediar, au dus la creșterea adoptării NEOA (No Evidence of Disease Activity - Nicio Evidență a Activității Bolii) ca țintă de tratament.

Inițial, NEOA, rezultat din analizele post hoc al studiilor de fază 3, a luat în considerare trei parametri de activitate a bolii: fără recidive, fără evoluție a dizabilității și fără activitate evidențiată 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, evoluția SM este evaluată prin parametrii clinici ai bolii, precum recidivele și progresia dizabilității și prin examinarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), care evidențiază prezența activității inflamatorii neuronale la nivelul sistemului nervos central.

Acești parametri - recidivele, progresia dizabilității, leziunile vizibile la IRM (RMN) și diminuarea volumului creierului (BVL) - sunt utilizați în monitorizarea evoluției bolii, fiind corelați cu afectarea cerebrală a pacienților cu scleroză multiplă (SM), dar și a impactului tratamentelor modificatoare de boală asupra progresiei SM. Scleroza multiplă este cauza principală de dizabilitate non-traumatică în rândul persoanelor de vârstă tânără și medie din multe țări dezvoltate.

În studiul efectuat de compania Roche, menționat anterior, se precizează că literatura de specialitate evidențiază o reducere a duratei de viață a persoanelor diagnosticate cu scleroză multiplă cuprinsă între 6-13 ani, comparativ cu durata de viață a unei persoane sănătoase. În lipsa datelor specifice pentru țara noastră, și luând în considerare datele Băncii Mondiale cu privire la speranța de viață medie la naștere în România, pentru 2016 (anul de referință al studiului), precum și validările experților medicali consultați, studiul ia în calcul o scădere medie de 9,5 ani, respectiv o speranță de viață de 65,5 ani pentru pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă în România, comparativ cu 75 ani, speranța de viață în cazul unei persoane sănătoase. Rezultatele studiului au indicat o rată anuală a mortalității pentru scleroza multiplă de 0,33 decese la 100 000 locuitori (valori care reprezintă aproximări pentru 2016).

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

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



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

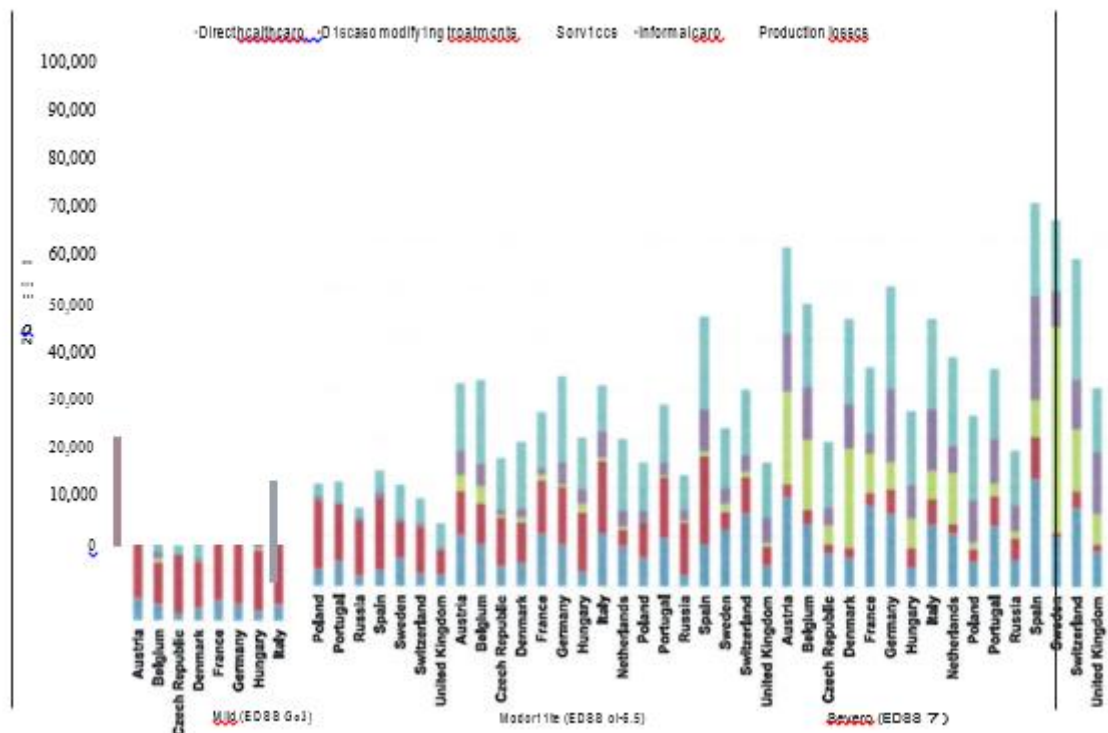
Un studiu recent desfășurat de Kobelt et al. a măsurat povara bolii în 16 țări din Europa. Astfel, 16 808 pacienți au oferit informații despre costurile asociate SM, raportate la indicii EDSS (Expanded Disability Status Scale) de severitate a bolii. Acesta este unul dintre cele mai recente studii despre costurile SM derulate de Kolbelt et al., iar metodologia este similară cu cea folosită în publicațiile anterioare. Țările incluse în studiu au fost Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Olanda, Polonia, Portugalia, Rusia, Spania, Suedia, Elveția și Marea Britanie.

Majoritatea participanților la studiu aveau scleroză multiplă recurent remisivă- SMRR (52%) și o vârstă medie de 51.5 ani. În ceea ce privește impactul severității bolii s-a constatat o creștere a costurilor medii totale cu creșterea severității bolii (22 800 EUR PPP în varianta ușoară a bolii, 37 100 EUR PPP în varianta moderată și 57 500 EUR PPP în varianta severă), iar costurile asociate sistemului de îngrijiri de sănătate au reprezentat 68%, 47% și 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 și din servicii de îngrijire informală.

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

Distribuția costurilor asociate sclerozei multiple în funcție de severitatea bolii





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, inițiat precoce, care să controleze evoluția bolii, reducând numărul recidivelor, duce implicit la scăderea semnificativă a costurilor socio- economice asociate.

Concluzii din studiile FREEDOMS 18, TRANSFORMS 19, PANGAEA20 și din REAL WORLD EVIDENCE poziționează Gilenya ca pe un medicament oral de modificare a bolii cu eficacitate crescută în rândul pacienților naivi la tratament. Fingolimod este o medicație recomandată ca terapie de primă linie ca tratament modificator al evoluției bolii în baza datelor de eficacitate și siguranță, lucru susținut prin studiile FREEDOMS, TRANSFORMS, PANGAEA dar și 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 și are impact pe cei patru parametri prin care se evaluează activitatea bolii - recidivele, progresia dizabilității, activitatea bolii la examenul IRM (RMN) și 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 și 1,25 mg administrate o dată pe zi cu placebo, pe o perioadă de 2 ani. În studiu au fost înrolați 1 272 pacienți, 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 și radiologice au fost examinate în plan secundar .



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

În studiul FREEDOMS I au fost incluși 493 pacienți naivi la tratament, iar în studiul FREEDOMS li au fost incluși 264 pacienți naivi la tratament. Criteriile de eligibilitate au fost vârsta de 18-55 ani, diagnostic de scleroză multiplă, corespunzând criteriilor McDonald, una sau mai multe recidive înregistrate în ultimul an sau în cei 2 ani anteriori și un scor Expanded Disability Status Scale (EDSS) între 0 - 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 evoluția la evaluarea IRM versus placebo și față de Avonex (interferon beta 1a i.m.) și că reduce progresia confirmată a dizabilității (COP - confirmed disability progression) versus placebo. Gilenya este asociată și cu o reducere timpurie, consistentă și susținută a scăderii volumului creierului. Aceasta este una dintre concluziile din faza 3 a studiilor FREEDOMS, FREEDOMS II și TRANSFORMS.

Principalele concluzii ale studiului FREEDOMS

EDSS

Riscul de progresie a dizabilității evaluat pe o perioadă de 3 luni a fost mai redus în ambele brațe 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 și Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) fie au rămas stabile sau s-au îmbunătățit ușor cu tratamentul cu fingolimod față de o înrăutățire semnificativă în brațul placebo. Variația absolută a EDSS și din MSFC a fost neglijabilă și ne semnificativă 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 și volum, leziunile hipointense în volum T1 și volumul total al creierului - au fost semnificativ mai bune din punct de vedere statistic atunci când s-au comparat dozele de 0,5 mg și 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 și volum, leziunile hipointense în volum T1 și volumul total al creierului - au fost semnificativ mai bune din punct de vedere statistic atunci când s-au comparat dozele de 0,5 mg și de 1,25 mg de fingolimod cu placebo.

Rata anuală de recidivă



Fingolimod a demonstrat o îmbunătăți re semnificativă a ratei anuale de recidivă comparativ cu placebo. DCI s-a asociat cu o reducere de 54% a ratei anuale de recidivă față 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 față de grupul tratat cu placebo.

Studiul TRANSFORMS dovedește că Gilenya reduce rata anuală a recidivelor versus IFN la pacienții 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 desfășurat pe 1 an de zile, folosind ca și comparator activ IFN β 1a IM (Avonex[®]) - terapie modificatoare de boală, deja existentă, administrată intramuscular o dată pe săptămână. 1 292 pacienți 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 brațul în care s-a administrat doza de 0,5 mg și 0,20 în brațul în care s- a administrat doza de 1,25 mg fingolimod pentru tratamentul pacienților naivi cu scleroză multiplă (conform Journal of Central Nervous System Disease 2011 :3 47), față de 0,33 în cazul pacienților cărora li s-a administrat IFN131a și care au înregistrat RAR de 52% și respectiv 38% (P= 0.001 pentru ambele comparații).

Criteriile de eligibilitate pentru includerea pacienților în studiu au fost: vârsta între 18-55 ani, să fi primit un diagnostic de scleroză multiplă recurent remisivă și să aibă un scor EDSS între 0 - 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 IFN β 1a IM (Avonex[®]), au fost incluși 366 pacienți 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 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 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 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”*

Raport finalizat la data de: 01.04.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu