



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Fingolimod w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją
ze środków publicznych leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.15.2018

Data ukończenia: 16 sierpnia 2018 r.

Wykaz skrótów

ABN	<i>Association of British Neurologists</i>
ACTRIMS	<i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	annual relapse rate
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (<i>ang. Confidence Interval</i>)
CIS	klinicznie izolowany zespół (<i>ang. clinically isolated syndrome</i>)
EDSS	rozszerzona skala niewydolności ruchowej (<i>ang. Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
Gd	gadolin
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (<i>ang. Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (<i>ang. International Classification of Diseases</i>)
IR	wskaźnik częstości
IS	istotne statystycznie
JCV	wirus Johna Cunninghama (<i>ang. John Cunningham virus</i>)
MD	różnica średnich (<i>ang. Mean Difference</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
MSFC	złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsiałym (<i>ang. Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MSIF	<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMO	zapalenie nerwu wzrokowego i ostre rdzenia
NS	nieistotne statystycznie
ON	zapalenie nerwu wzrokowego
PTN	Polskie Towarzystwa Neurologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne (<i>ang. Randomized Controlled Trial</i>)
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (<i>ang. Risk Ratio</i>)
RRMS	postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego (<i>ang. relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>ang. Standard Deviation</i>)
SM	stwardnienie rozsiane
SMD	standaryzowana średnia różnic (<i>ang. Standardized Mean Difference</i>)
TM	poprzeczne zapalenie rdzenia
UCZ	urzędowa cena zbytu
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	7
2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
2.2.1. Interwencja oceniana	11
2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie	12
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
2.2.2. Alternatywne technologie medyczne	16
2.3. Liczebność populacji	16
3. Opinie ekspertów	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
5. Wskazanie dowodów naukowych	20
5.1. Analiza kliniczna	20
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej	20
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	20
5.1.3. Przegląd rejestru badań klinicznych	23
5.1.4. Dodatkowe informacje	23
5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania	32
6. Finansowanie ze środków publicznych	37
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
6.2. Wydatki płatnika publicznego	38
7. Podsumowanie	39
8. Piśmiennictwo	41
9. Załączniki	42
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	42
9.2. Diagram PRISMA	45

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2018-07-31
PLR.4604.464.2018.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Fingolimod

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia

Typ zlecenia:

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

fingolimod

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną fingolimod, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Tabela 1. Wykaz omawianych substancji czynnych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	Cena hurtowa brutto = WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Podmiot odpowiedzialny
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	6789,42	7128,89	B.46.	bezpłatny	Novartis Europharm Limited

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. oraz ChPL Gilenya

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510), pismem z dnia 27 lipca 2018 r., znak PLR.4604.464.2018.PB, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych substancji czynnej **fingolimod** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” w populacji pacjentów **w wieku od 12 do 18 roku życia**.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikacja informacji dotyczących ocenianej technologii medycznych względem aktualnej charakterystyki produktu leczniczego;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikacja informacji dotyczących aktualnego stanu finansowania w Polsce.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania na posiedzenie Rady otrzymano opinię 1 eksperta (Prof. dr hab. n. med. B. Steinborn, Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją).

Źródło: AWA OT.4351.37.2017

Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remitting MS*, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60%-85% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*, SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65% osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.

- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Źródło: AWA OT.4351.37.2017, MSIF <https://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/> (data dostępu: 07.08.2018); PTSR https://ptsr.org.pl/postaci_sm,104.asp (data dostępu: 07.08.2018)

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się rozwojowi i przebiegowi choroby **u dzieci i młodzieży**. Aspektem różnicującym dzieci i dorosłych jest fakt, że u osób, u których choroba objawia się w okresie nastoletności, okres czasu jaki upływa nim rozwinię się znaczny stopień niepełnosprawności jest znacząco dłuższy, pomimo większej częstotliwości rzutów w początkowej fazie. Oznacza to, że być może u dzieci istnieje większy potencjał do uzyskania ustąpienia objawów po rzucie.

Podobnie jak u dorosłych istnieją różne postacie kliniczne. U powyżej 90% dzieci chorych na SM występuje postać z rzutami i remisjami. Po przebytych rzucie objawy kliniczne wycofują się prawie całkowicie, rzadko pozostają niewielkie objawy zejściowe. Postać przewlekle postępująca występuje u 5% dzieci i może charakteryzować się powolnym narastaniem objawów klinicznych lub występowaniem kolejnych rzutów. Inne bardzo rzadkie warianty SM, jak postać Marburga (szybka, progresywna), rozlana postać Schildera lub koncentryczna postać Balo przypominają swoim przebiegiem piorunującą postać ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis) i często kończą się śmiercią.

Ogólnie, SM u dzieci przebiega wolniej, a rzut trwa zdecydowanie krócej.

Źródło: Rostasy 2018, Wilczek 2010

Obraz kliniczny

Objawy SM są różnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego) oraz męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe, zaburzenia czucia (mrowienie), zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji (opisywane często jako uczucie chwiejności), zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS	<p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia.</p> <p>Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS;</p> <p>1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) a bo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3);</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez</p>

Nazwa skali	Opis skali
	<p>cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle ki ka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (T25FW), badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg), do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

U dzieci częściej występują zaburzenia motoryczne i zaburzenia koordynacji niż objawy czuciowe. U dzieci wyższe jest też ryzyko zaburzeń kognitywnych.

Ogólnie, kliniczna manifestacja objawów u dzieci jest różnorodna. Początek choroby może być jedno- lub wielobjawowy. Początek jednoobjawowy (CIS) (u 53% dzieci) to pierwszy ostry epizod demielinizacji, bez cech encefalopatii, z wyjątkiem przypadków przebiegających z uszkodzeniem pnia mózgu. Do najczęstszych postaci klinicznych izolowanego zespołu zaliczamy: zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia. Inne rzadsze objawy to objawy z pnia mózgu, takie jak porażenie międzyjądrowe, połowicze zaburzenia czucia, objawy mózdkowe, ogniskowe objawy ruchowe. Spotyka się również wielogniskową postać CIS, którą charakteryzuje występowanie objawów wynikających z zajęcia więcej niż jednego obszaru ośrodkowego układu nerwowego. Zapalenie nerwu wzrokowego (ON, Optic Neuritis) występuje u 52% dzieci powyżej 10 r.ż i charakteryzuje się jedno- lub obustronnymi zaburzeniami widzenia, czasami z towarzyszącym bólem gałki ocznej i upośledzeniem rozróżniania barwy czerwonej. U 86% chorych obserwuje się pełne wycofanie objawów, natomiast u 36% rozwija się SM w ciągu dwu lat. Poprzeczne zapalenie rdzenia (TM – Transverse Myelitis) przebiega z obustronnym niedowładem kończyn, zaburzeniami czucia i zwieraczy, objawem L’hermita i obecnymi w badaniu MR rdzenia zmianami obejmującymi więcej niż trzy segmenty rdzenia. U 2 do 5% chorych stwierdza się SM. Zapalenie nerwu wzrokowego i ostre rdzenia (NMO, Neuromyelitis Optica), występuje u dzieci rzadko. Poza obrazem klinicznym w rozpoznaniu uwzględniane jest jedno z trzech dodatkowych kryteriów w postaci: zmian w badaniu MR rdzenia obejmujących przynajmniej trzy segmenty, stwierdzenia w surowicy obecności przeciwciał NMO-IgG oraz braku zmian w MR mózgu. Prognoza jest niekorzystna, u aż 50% stwierdza się porażenie kończyn dolnych, u 60% utratę wzroku.

U 10-67% występuje początek wielobjawowy SM, średnio u około 47% w większości analizowanych prac. Do najczęściej wymienianych objawów należą: czyste zaburzenia czuciowe u 26%, podwójne widzenie i zaburzenia ruchowe u 11% dzieci.

Źródło: Rostasy 2018, Wilczek 2010

Diagnostyka

Na trudności w rozpoznaniu SM u dzieci składają się między innymi takie czynniki, jak odrębność funkcjonowania układu immunologicznego, różna faza rozwojowa mózgu, znaczne możliwości naprawcze związane z dużą plastycznością mózgu, podobieństwo kliniczne licznych chorób istoty białej, duża

heterogenność objawów klinicznych oraz brak jednoznacznych badań diagnostycznych o dużej specyficzności i czułości. Rozpoznanie SM jest przede wszystkim rozpoznaniem klinicznym. Podstawową cechą SM jest wieloczasowość i wielogniskowość zachodzącego procesu. Badaniem z wyboru jest MR wykonany w ściśle określonych sekwencjach czasowych i projekcjach przestrzennych, obrazów w czasie T2-zależnym oraz w czasie T1-zależnym z użyciem środka kontrastowego gadoliny (Gd) i opcją FLAIR (Axial Fluid Attenuated Inversion Recovery). Według powszechnie stosowanych kryteriów McDonald'a i wsp. rozpoznanie SM powinno opierać się na analizie przebiegu choroby w czasie (ilość rzutów) oraz wynikach badań dodatkowych, takich jak badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z koniecznym oznaczeniem frakcji IgG immunoglobulin i prążków oligoklonalnych. Badaniem rozstrzygającym wątpliwości jest MR wykonany po upływie trzech miesięcy z użyciem Gd i wykazujący obecność nowego lub nowych ognisk demielinizacyjnych.

Źródło: Wilczek 2010

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje:

- 1) terapię rzutów choroby, która ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenie modyfikujące przebieg choroby, mające na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności (leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne);
- 3) leczenie objawowe, związane ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Leczenie dzieci chorych na SM wymaga wielospecjalistycznego postępowania z udziałem neurologów dziecięcych, rehabilitantów, fizykoterapeutów, psychologów, psychiatrów.

Epidemiologia

Polska należy do krajów wysokiej chorobowości na SM. Szacuje się, iż choroba dotyka około 40–50 tys. osób, co odpowiada chorobowości w przedziale 37–91/100 tys.¹ (40-60/100 tys. wg Członkowska 2017). Roczny surowy współczynnik zachorowalności na stwardnienie rozsiane w latach 2010-2015 wynosił 4,5:100 000.

Źródło: https://www.ptsr.org.pl/stwardnienie_rozsiane.sm_w_liczbach,107.asp, Członkowska 2017, Broła 2017

Istnieją rozbieżności dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na SM **u dzieci**. Dane te w większości są retrospektywne bądź oparte na analizie populacji dorosłych i trudno w chwili obecnej ocenić dokładnie zarówno ryzyko wystąpienia choroby jak i jej częstość u dzieci. Według najnowszych danych częstość występowania SM u dzieci wynosi ok. 2 do 10/100 tys. rocznie. Analiza dużej populacji chorych na SM wykazała, że u 2-10% wszystkich pacjentów choroba rozpoczęła się przed 18 rokiem życia (r.ż.). Około 3 do 10% przypadków rozpoczyna się w dzieciństwie i w okresie adolescencji, mniej niż 2% (0,2–1,6%) poniżej 10 r.ż., a u 3% przeciętnie między 8 a 14 r.ż.

Źródło: Wilczek 2010

¹ https://www.ptsr.org.pl/stwardnienie_rozsiane.sm_w_liczbach,107.asp

2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Gilenya, fingolimod, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480
Substancja czynna	fingolimod
Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2011 r., data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 listopada 2015 r. FDA: 21.09.2010 r. UWAGA: W dniu 11 maja 2018 r. FDA zarejestrowała fingolimod jako pierwszy lek dla populacji pediatrycznej w nawracającej postaci stwardnienia rozsianego dla dzieci w wieku 10 lat i starszych.
Kod ATC	L04AA27
Mechanizm działania	Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia in vitro wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Gilenya jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach <i>dorosłych</i> [przyp. analityka AOTMiT] pacjentów: - Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL) lub - Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. UWAGA: W polskim tłumaczeniu ChPL w punkcie 4.1 brak jest zawężenia rejestracji wyłącznie do dorosłych pacjentów, jest to jednak błąd w tłumaczeniu ponieważ wersja angielska takie ograniczenie zawiera (Gilenya is indicated (...) for the following adult [pogrub. analityka AOTMiT] patient groups...”).
Przeciwwskazania	Rozpoznany zespół niedoboru odporności. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące leki immunosupresyjne lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia). Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica). Potwierdzone aktywne złośliwe choroby nowotworowe. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, udarem/przejęściowym atakiem niedokrwinnym, zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca (wymagającym leczenia szpitalnego) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III. Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca. Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc ≥ 500 msec. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to <u>jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie</u>

	<p><u>raz na dobe. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.</u></p> <p>Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia; • ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia; • ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia. <p>Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę</p>
--	---

Oprócz wpisanego na listę leków refundowanych produktu leczniczego do obrotu dopuszczone są również opakowania zawierające 7, 84 i 98 kapsułek.

Fingolimod jako pierwszy lek został zarejestrowany przez **FDA** dla populacji pediatrycznej w nawracającej postaci stwardnienia rozsianego dla dzieci w wieku 10 lat i starszych. Rejestracja europejska dotyczy tylko populacji dorosłych pacjentów, dlatego rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem off-label (polska wersja ChPL w punkcie 4.1 nie zawiera zawężenia do populacji dorosłych chorych, ale jest to prawdopodobnie błąd tłumaczenia, ponieważ takie ograniczenie znajduje się w wersji angielskiej).

Źródło: ChPL Gilenya, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002202/WC500104531.pdf,

FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022527s024lbl.pdf,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000TOC.cfm

2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) fingolimod jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w populacji > 18 roku życia.

Wnioskowane wskazanie, tj. w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” **dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia** jest wskazaniem off-label.

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancja czynna fingolimod była przedmiotem oceny Agencji w rozpatrywanym wskazaniu w 2015 r.² oraz wielokrotnie w odniesieniu do chorych dorosłych. Opinia RP dotycząca ocenianego wskazania off-label była negatywna dla fingolimodu, a pozytywna dla równolegle ocenianego wówczas na zlecenia MZ natalizumabu. Jej treść przytoczono w tabeli poniżej, obok dodatkowych informacji o wcześniejszych ocenach Agencji dotyczących fingolimodu w SM (odnoszących się do chorych dorosłych).

² <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4182-133-2015-zlc>

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące zastosowania fingolimodu w stwardnieniu rozsianym

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem w populacji pediatrycznej	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego GILENYA (fingolimodum), kaps. twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12-18 r.ż. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego TYSABRI (natalizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, kod EAN 5909990084333, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12-18 r.ż. Rada zaleca jednocześnie ponowną ocenę zasadności refundacji leku po upływie 2 lat i rozważenie utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pediatrycznej lub kwalifikacji dzieci do leczenia przez zespół ekspertów. Zdaniem Rady brak jest obecnie alternatywy dla stosowania natalizumabu w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Leczenie stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej, pomimo znacznego postępu w zakresie dostępnych metod farmakoterapii, pozostaje dużym wyzwaniem. Przebieg stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej jest bardziej agresywny, charakteryzuje się częstszymi rzutami o większym nasileniu, stąd też coraz częściej podkreśla się konieczność wczesnego stosowania leków wpływających na przebieg choroby, w celu uniknięcia szybkiego pogarszania się sprawności. Przeważająca większość dostępnych badań klinicznych dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo leków modyfikujących przebieg choroby była przeprowadzona w populacji osób dorosłych. W chwili obecnej brak jest danych wysokiej jakości dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo zarówno fingolimodu jak i natalizumabu u osób w wieku od 12 do 18 roku życia po niepowodzeniu leczenia przy pomocy terapii I rzutu. Dostępne dane niskiej jakości (opisy przypadków, analizy retrospektywne) wskazują na dobrą skuteczność natalizumabu w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu (interferonów oraz octanu glatirameru) przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Znacznie mniej danych klinicznych dotyczy stosowania fingolimodu u pacjentów pediatrycznych (w toku jest badanie RCT oceniające efektywność fingolimodu w II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia interferonem – termin zakończenia 2017). Zdaniem ekspertów klinicznych, w związku z brakiem rzeczywistych metod alternatywnych leczenia II rzutu, zastosowanie natalizumabu we wnioskowanej populacji jest uzasadnione. Ważnym problemem związanym ze stosowaniem wymienionych leków jest brak szczegółowych danych dotyczących ich profilu bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej dlatego ich zastosowanie wymaga dokładnego monitorowania. Podsumowując, wobec braku alternatywnych metod leczenia we wnioskowanej populacji, w kontekście dostępnych danych klinicznych zastosowanie natalizumabu jest uzasadnione. Równocześnie, praktyczny brak danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu we wnioskowanej populacji, nie pozwalają na pozytywną rekomendację Rady.</p>
Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem w populacji dorosłych	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2017 z dnia 20 listopada 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa za konieczną modyfikację instrumentu podziału ryzyka w sposób zapewniający efektywność kosztową leku. Rada uważa, że w kryteriach włączenia do programu lekowego, w pkt 1.3 należy określić okres, w którym ocenia się wysoką aktywność choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Fingolimod należy do środków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, a jego mechanizm działania jest związany z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego. Podobnie jak natalizumab, jest środkiem rekomendowanym u pacjentów nieskutecznie leczonych lekami pierwszego rzutu w tym IFNβ lub octanem galtirameru (GA), jak również jako lek pierwszego rzutu w leczeniu szybko rozwijającej się, ciężkiej, rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W chwili obecnej fingolimod jest finansowany przez maksymalnie 60 miesięcy, w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Aktualny wniosek refundacyjny dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu oraz rozszerzenie refundacji również na populację chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracającą-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Rekomendacja nr 77/2017 z dnia 24 listopada 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, pod warunkiem okresowego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz zapewnienia efektywności kosztowej względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne w obydwu wnioskowanych populacjach. Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fingolimodu (FIN) w populacji pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (SOT RRMS) oparto na zestawieniu danych z różnych badań randomizowanych i faz przedłużonych tych badań, w których porównywano FIN stosowany w okresie 24 miesięcy z FIN stosowanym w okresie powyżej 24 miesięcy. Wyniki analizy skuteczności wskazują na długoterminowe utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej w odniesieniu do częstości rzutów choroby i odsetka chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd). Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych zwiększa się w czasie. Natomiast prawdopodobieństwo braku rzutu choroby zmniejsza się stopniowo w czasie. Wraz z wydłużeniem okresu obserwacji odnotowuje się także zmniejszenie objętości mózgu. Ocena bezpieczeństwa fingolimodu wykazała wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych z upływem czasu. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u większości chorych poddawanych terapii fingolimodem (>94%), a częstość ta pozostaje na stałym poziomie w długim okresie obserwacji (powyżej 84 miesięcy). Skuteczność praktyczną fingolimodu w populacji SOT RRMS oceniano w porównaniu z interferonem beta (INFbeta) i octanem glatimeru (GA), dokonując zestawienia wyników badań FIN stosowanego przez co najmniej 60 miesięcy z wybranymi komparatorami stosowanymi również przez co najmniej 60 miesięcy. Porównanie wyników leczenia FIN z lekami pierwszego rzutu (GA oraz IFN beta) wskazuje na niższą częstość występowania rzutów choroby, niższy odsetek pacjentów: z brakiem postępu niesprawności potwierdzonym po 6 miesiącach, redukcję niesprawności i postępu niesprawności na podstawie EDSS oraz wyższy odsetek chorych z brakiem zmian w niesprawności na podstawie EDSS w grupie pacjentów leczonych FIN. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne ograniczenia przeprowadzonej analizy, ponieważ dane nt. skuteczności i bezpieczeństwa leków mają jedynie formę zestawienia wyników. Ponadto warto zaznaczyć, że brak jest badań, w tym randomizowanych, które w sposób bezpośredni lub pośredni porównują FIN <24 mies. vs FIN >24 mies. w populacji SOT RRMS. Zatem wnioskowanie o różnicach pomiędzy porównywanymi technologiami jest ograniczone. Ponadto badania, które uwzględniono w analizie, różnią się okresem obserwacji. Z kolei ocenę skuteczności terapii fingolimodem w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RES RRMS) oparto w głównej mierze na badaniu obserwacyjnym, a także na kilku badaniach randomizowanych, w których porównywano FIN z INF beta lub natalizumabem (NAT). Stosowanie fingolimodu w porównaniu z IFN beta wskazuje na istotną statystycznie przewagę FIN dla punktów końcowych odnoszących się do braku objawów aktywności choroby, występowania rzutów choroby, redukcji niesprawności oraz zmian w obrazie MRI. W wyniku porównania bezpośredniego skuteczności praktycznej FIN i NAT odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść fingolimodu w odniesieniu do redukcji niesprawności. W przypadku pozostałych punktów końcowych, także tych odnoszących się do bezpieczeństwa, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FIN i NAT. Identyczne wnioski wynikają z porównania pośredniego FIN vs NAT. Zatem uzyskane wyniki wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obydwu leków. Warto podkreślić, że FIN może być stosowany u pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku infekcji wirusem Johna Cunninghama (JCV) w przeciwieństwie do NAT, który jest refundowany wyłącznie w populacji pacjentów z anty-JCV(-). Należy podkreślić, że wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa FIN w porównaniu z INF beta lub NAT opiera się w dużej mierze na badaniu obserwacyjnym, co wpływa na wiarygodność wyników.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2015 z dnia 28 września 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod),₂ we wskazaniu: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości uważa proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Stwardnienie rozsiane jest częstą, nieuleczalną chorobą prowadzącą do ciężkiej niesprawności. Po niepowodzeniu leczenia interferonem fingolimod stanowi jedyną opcję terapeutyczną, jego zaletą jest doustna forma podania. Technologia znajduje wsparcie w wytycznych i jest finansowana w większości krajów Europy. Obawy przed pow. kłaniami – głównie bradykardią ze strony serca, zostały oddalone przez komunikat EMA z 12.04.2013 roku, zalecający monitorowanie chorych przez 24h po przyjęciu pierwszej dawki leku. Technologia nie przekracza ustawowego progu efektywności kosztowej, jest tańsza od komparatora, jakim jest natalizumab. Zaproponowaną przez producenta propozycję instrumentów dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczającą, z uwagi na istotny wzrost populacji chorych leczonych w programie.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2015 z dnia 2 października 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, pod warunkiem okresowego monitorowania i oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla fingolimodu, widzi uzasadnienie dla finansowania terapii fingolimodem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ocena kliniczna wskazuje na porównywalną skuteczność terapii, ale nie przedstawia porównania profili bezpieczeństwa. Wobec powyższego, a także mając na względzie niepewność oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą z ograniczeń metodycznych przedstawionych dowodów naukowych), wskazuje się na konieczność monitorowania i okresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w warunkach praktyki klinicznej.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia fingolimodem może być tańsza niż leczenie alternatywną technologią medyczną. Jednak ze względu na wykazywane w obliczeniach Agencji mniejsze oszczędności niż przedstawia to Wnioskodawca oraz prognozowany wzrost wydatków płatnika wynikający z nowych zachorowań, podkreślić należy konieczność dalszego ograniczenia kosztów pojedynczej terapii.</p> <p>Wskazać także należy na potrzebę rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego lub po niepowodzeniu leczenia I linii, które są finansowane ze środków publicznych. Należy zaznaczyć, że w chwili obecnej dla wskazanej populacji docelowej dostępny jest jeden lek – natalizumab, stanowiący komparator dla ocenianej technologii medycznej.</p> <p>Międzynarodowe wytyczne uznają miejsce fingolimodu w terapii stwardnienia rozsianego w omawianych sytuacjach klinicznych i rekomendują jego stosowanie na równi z natalizumabem, a także finansowanie ze środków publicznych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej według aktualnego stanu wiedzy obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, których mechanizmy działania związane są z istotnym wpływem na układ immunologiczny. Do leków pierwszego rzutu zalicza się preparaty interferonów beta oraz octanu glatirameru. W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p> <p>W chwili obecnej brak jest twardych danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych, niemniej jednak, według zaleceń ekspertów (Fazekas 2013; Fazekas 2012; Rio 2011) oraz dowodów klinicznych niższej jakości natalizumab i fingolimod mogą być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszorzętowego przy pomocy octanu glatirameru czyli w grupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jako leki drugiego rzutu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje objęciem produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem innego instrumentu podziału ryzyka lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Fingolimod jest doustnym lekiem nowej generacji i stanowi obecnie rekomendowaną technologię zalecaną przez kompetentne stowarzyszenia medyczne w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-ego rzutu (interferon beta, octan glatirameru).</p> <p>Fingolimod był oceniany w badaniu klinicznym III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), w którym wykazano wyższą jego skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta-1a.</p> <p>Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, który powinien być stosowany zgodnie z rekomendacjami w terapii II rzutu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Mimo, że proponowane świadczenie jest bardzo kosztowne w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, a także w świetle poważnych działań niepożądanych tego leku, co determinuje konieczność monitorowania pacjenta po przyjęciu pierwszej dawki, Rada uważa, że leczenie fingolimodem jest opłacalne w porównaniu z brakiem leczenia (brak leczenia, ze względów finansowych, stanowi aktualną praktykę w przypadku wielu młodych pacjentów z agresywnym przebiegiem stwardnienia rozsianego, co prowadzi do nieodwracalnego kalectwa i całkowitej destabilizacji życia rodzinnego, zawodowego i społecznego).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Zdaniem Rady finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przez co zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę pacjentów. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu podziału ryzyka.
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p>Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przedstawionej analizie klinicznej wykazano jego przewagę nad interferonem beta-1a względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby. Wykazano również przewagę fingolimodu nad placebo względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów, ryzykiem utrwalonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbą nowych ognisk uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest ścisłe monitorowanie chorego po podaniu pierwszej dawki leku.</p> <p>Fingolimod jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie ekspertów klinicznych.</p> <p>Jednocześnie należy nadmienić, iż terapia fingolimodem jest nieefektywna kosztowo zarówno w porównaniu do interferonu beta-1a jak również w porównaniu do braku leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMT).</p> <p>Mając na uwadze powyższe, warunkiem wprowadzenia fingolimodu na listę leków refundowanych powinno być zaproponowanie przez wnioskodawcę innych mechanizmów dzielenia ryzyka niż te zaproponowane w przedłożonych analizach HTA lub obniżenie kosztu terapii umożliwiające jej zbliżenie do progu efektywności kosztowej. Lek powinien być umieszczony w oddzielnej grupie limitowej.</p>

2.2.2. Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla fingolimodu jest natalizumab, który został wprowadzony do refundacji w populacji powyżej 12 roku życia od dnia 1 stycznia 2017 r. (tj. został wprowadzony obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (...) z dnia 27 grudnia 2016 r. (poz. 133)), podczas gdy wcześniej był refundowany w populacji pacjentów > 18 roku życia, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.46.).

Natalizumab jako terapię alternatywną wskazali także eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię (Prof. dr hab. n. med. B. Steinborn, Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych).

W odnalezionych wytycznych jako opcję leczenia II linii (oprócz fingolimodu) wskazuje się natalizumab, alemtuzumab oraz ewentualnie mitoksantron (alemtuzumab jest w Polsce refundowany > 18 roku życia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.29.), a mitoksantron w katalogu chemioterapii w innych wskazaniach niż SM).

Szczegółowe rekomendacje przedstawiono w rozdz.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.

2.3. Liczebność populacji

Dane NFZ uzyskane na potrzeby AWA nr OT.4351.37.2017, dotyczącej stosowania fingolimodu u chorych na SM, ale chorych dorosłych – dotyczy pacjentów > 18 roku życia

- Populacja z rozpoznaniem "stwardnienie rozsiane" (ICD – 10: G35)

Tabela 5. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata) z rozbiciem na płeć oraz z informacją dotyczącą średniego wieku pacjentów

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (kobiety)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (suma)
2012	13 275	48,2	30 263	48,7	43 538
2013	13 233	48,1	30 350	48,7	43 583
2014	13 132	48,4	30 419	48,9	43 551
2015	13 124	48,4	30 281	49,1	43 405
2016	13 074	48,6	30 124	49,3	43 198

Przedstawiona informacja dotyczy chorych dorosłych, jednak wskazuje ona na wyższy niż to wynika z danych literaturowych wskaźnik chorobowości (patrz Epidemiologia w rozdziale 2.1. Problem zdrowotny). Jeśli ludność Polski wynosi 38 422 346 w pierwszym półroczu 2017 r. (GUS 2017) to wskaźnik chorobowości na stwardnienie rozsiane kształtuje się na poziomie 112,4 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Oznacza to, że prawdopodobnie również należy się spodziewać większej ilości dzieci chorujących na SM niż wynika to z danych literaturowych.

Opinie ekspertów

Otrzymano opinię od jednego eksperta – Prof. dr hab. n. med. Barbary Steinborn, Przewodniczącej Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.

Tabela 6. Epidemiologia wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Stwardnienie rozsiane po niepowodzeniu leczenia lekami pierwszego rzutu Szybko rozwijająca się ciężka postać stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) w populacji pacjentów w wieku 12 do 18 roku życia	„Nie ma danych polskich. W badaniach niemieckich wskaźnik zapadalności wynosił 0,64/100 tys./rok. U dzieci poniżej 10 r. ż. 0,09/100 tys., a w grupie 14-15-latków 2,64/100 tys.	„Nie znam takich danych. Do tej pory nie jest prowadzony rejestr SM dziecięcego w Polsce, mimo licznych zachęt i próśb piszącej tę opinię o prowadzenie takiej bazy.”	„Sądzę, że pojedyncze przypadki w ciągu roku.”	„Dane własne.”

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad opracowaniem wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od jednego eksperta – Prof. dr hab. n. med. Barbary Steinborn, Przewodniczącej Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.

Tabela 7. Opinia ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Opinia eksperta klinicznego
Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych	„Tak, stosowanie fingolimodu w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” w populacji pacjentów w wieku 12 do 18 roku życia powinno być finansowane ze środków publicznych, ze względu na znaną już skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania w grupie chorych 10-18 r.ż. Znane wyniki badań klinicznych stały się podstawą do wydania korzystnej rekomendacji FDA (11.05.2018) oraz badań obserwacyjnych, w których wykazano znaczną skuteczność tego leku oraz niewielkie objawy niepożądane. Obecnie w Polsce nie mamy możliwości stosowania leków doustnych drugorzutowych w leczeniu SM u dzieci i młodzieży.”
Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych	„Nie znam takich argumentów.”
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Brak leków doustnych w przypadku niepowodzenia leczenia preparatami drugorzutowymi”.
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Pacjenci, u których istnieje potrzeba włączenia leczenia lekami II rzutu, u których stwierdza się przeciwciała JCV.”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, takich jak:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne,
 - American Academy of Neurology,
 - European Multiple Sclerosis Platform,
 - Association of British Neurologists,
 - The International Pediatric MS Study Group,
 - National Multiple Sclerosis Society,
 - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,
 - Spanish Society of Neurology,
 - MS International Federation;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- *Guidelines International Network*;
- *Prescrire International*;
- Trip DataBase.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9-10 sierpnia 2018 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty, które odnoszą się do stosowania fingolimodu w SM w populacji poniżej 18 roku życia (PTN 2016, ABN 2015, MSIF 2016). Z reguły – mimo braku badań – leki stosowane w populacji dorosłych mogą być stosowane odpowiednio

w populacji młodzieży w wieku 16-18 lat. Leczenie młodszych dzieci wymaga zespołu ekspertów z udziałem neurologa dziecięcego. Ogólnie, leczenie dzieci wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd rekomendacji klinicznych odnośnie zastosowania fingolimodu w SM w populacji dziecięcej

Autor/organizacja; rok	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska)	Większość leków zarejestrowanych do stosowania w SM nie była badana w populacji dziecięcej. Według opinii autorów zaleceń wszystkie wymienione w rekomendacji leki mogą być stosowane u dzieci między 16. a 18. rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie. Jako leki II linii zaleca się fingolimod , natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych. Fingolimod jest stosowany p.o. w dawce 0,5 mg/dobę, zmniejszając wskaźnik rzutów choroby o 52% w stosunku do podawanego IFNb1a i.m. U pacjentów leczonych fingolimodem w badaniu MRI było znacząco mniej nowych ognisk w sekwencjach T2 oraz T1 ulegających wzmocnieniu gadolinowemu w stosunku do grupy leczonej IFNb1a. Istnieją dane wskazujące na wpływ fingolimodu na redukcję stopnia zmian zanikowych w mózgu związanych z SM. Ponadto fingolimod zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych z <u>agresywną postacią SM</u> .
ABN 2015	Eksperti uznają, że osoby małoletnie w wieku 16-18 lat mogą odpowiednio używać leków zalecanych dla dorosłych. Dzieci poniżej 16 roku życia powinny być leczone w specjalistycznych klinikach, najlepiej przez zespół ekspertów z udziałem neurologa dziecięcego ze szczególnym zainteresowaniem stwardnieniem rozsianym. Fingolimod jest zaliczany do leków o umiarkowanej skuteczności (redukcja rzutów o 30-50%), podobnie jak interferony beta, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu (przy czym fingolimod i fumaran dimetylu są mocniejszymi lekami niż pozostałe substancje w tej grupie); lekami o wysokiej skuteczności są alemtuzumab i natalizumab.
MSIF 2016	Brak jest leków zarejestrowanych do stosowania w SM u dzieci, podczas gdy leczenie jest konieczne aby zapobiegać nawrotom, które u dzieci są częstsze oraz nieodwracalnemu uszkodzeniu mózgu. Kilka badań IV fazy oceniało skuteczność interferonu beta oraz octanu glatirameru u dzieci chorych na SM. Brak na razie danych porównawczych o efektywności teryflunomidu, fumaranu dimetylu oraz fingolimodu , które u dzieci powinny być stosowane w ramach badań klinicznych albo w wyjątkowych przypadkach z zachowaniem szczególnej ostrożności.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania fingolimodu u dzieci chorujących na stwardnienie rozsiane, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.08.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *fingolimod*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dot. finansowania fingolimodu w populacji dziecięcej – odnaleziono jedynie adnotację na stronie brytyjskiej agencji NICE, że ocena dotycząca zastosowania leku w populacji dzieci i młodych dorosłych została rozpoczęta w pierwszej połowie 2018 r.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Analiza kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania fingolimodu w populacji chorych na stwardnienie rozsiane w wieku 12-18 lat, w dniu 06.08.2018 r. przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Tabela 9. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

Populacja	Chorzy na stwardnienie rozsiane w wieku 12-18 lat (lub ogólnie dzieci i młodzież)
Interwencja	fingolimod
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Typ publikacji	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne, badania obserwacyjne
Kryteria wykluczenia	Opisy pojedynczych przypadków

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne dotyczące:

- randomizowanego badania PARADIGMS porównującego zastosowanie fingolimodu oraz interferonu beta w populacji pediatrycznej ze stwardnieniem rozsianym (Chitnis 2017) oraz
- prospektywnej obserwacji 22 pacjentów poniżej 18 roku życia z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych fingolimodem (Ilki 2018).

Abstrakty zostały uwzględnione ponieważ zawierają jedyne dostępne informacje o skuteczności fingolimodu w populacji pediatrycznej z SM. Brak badań dotyczących porównania fingolimodu z natalizumabem w rozważanej populacji.

Chitnis 2017/Chitnis 2018

Cel: U około 3-5% wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym choroba zaczyna rozwijać się przed 18 rokiem życia. Pacjenci pediatryczni doświadczają 2-3-krotnie wyższej częstotliwości rzutów niż chorzy dorośli. Badanie PARADIGMS jest pierwszym międzynarodowym badaniem kontrolowanym mającym na celu ocenę efektywności fingolimodu podawanego doustnie w dawce do 0,5 mg dziennie w porównaniu z interferonem beta-1a podawanym domięśniowo w dawce 30 µg tygodniowo w populacji chorych z rzutowo-remisyjnym SM poniżej 18 roku życia.

Metodyka: PARADIGMS jest wieloośrodkowym badaniem kontrolowanym, prowadzonym do 2 lat, podwójnie zaślepionym i podwójnie pozorowanym ('double-dummy'), prowadzonym w układzie grup równoległych, po którym nastąpi 5-letnia faza otwarta odnośnie stosowania fingolimodu u pacjentów z SM w wieku 10 do <18 lat w chwili randomizacji. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do otrzymywania fingolimodu doustnie w dawce do 0,5 mg dziennie (dostosowanej do wagi) lub interferonu beta-1a podawanego domięśniowo w dawce 30 µg tygodniowo. Do badania włączano pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej 1 rzutu w ostatnim roku lub 2 rzutów w ciągu ostatnich 2 lat lub u których udokumentowano wystąpienie jednej lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazie MRI w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. Badano w pierwszej kolejności czy wystąpiło obniżenie rocznej liczby rzutów (ARR).

Wyniki: Abstrakt podaje charakterystykę pierwszych 190 zrandomizowanych pacjentów. Średni wiek wynosił 15,3 lat (mediana=16, zakres 10-18), większość stanowiły białe (88%, n=168) kobiety (63%, n=120). Średni czas trwania choroby to 1,2 roku, średnia ilość rzutów w roku poprzedzającym screening to 1,5, a liczba zmian Gd+ T1 to 3,1. Mediana punktów w skali EDSS wynosiła 1,5. W abstrakcie zapowiedziano, że wyniki zostaną podane w trakcie kongresu. Sam abstract nie zawiera więc nawet wstępnych wyników badania. W związku z tym przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne, w wyniku którego zidentyfikowano poster konferencyjny Chitnis 2018, który zawiera więcej informacji.

Poniżej zreferowano wyniki z wyszukanego posteru, prezentowanego podczas ACTRIMS Forum, które odbyło się w San Diego w Kalifornii w lutym 2018 r. (Chitnis 2018).

Zrandomizowano 215 pacjentów (n=107 w ramieniu fingolimodu i n=108 w ramieniu interferonu beta-1a [z których leczono 107]), natomiast 180 pacjentów (83,7%) zakończyło podwójnie zaślepioną fazę badania (92,5% w ramieniu fingolimodu vs 75,0% w ramieniu interferonu).

Na koniec 24-miesięcznego okresu obserwacji dostosowany roczny wskaźnik rzutów wynosił 0,12 w ramieniu fingolimodu oraz 0,67 w ramieniu interferonu (stosunek ARR=0,18; 95% CI: 0,11-0,30, p<0,001), co odpowiada redukcji rocznej liczby rzutów o 81,9% przy zastosowaniu fingolimodu zamiast interferonu. Następnie, stwierdzono redukcję ryzyka wystąpienia rzutu o 82,2% (HR=0,18, p<0,001) w przypadku zastosowania fingolimodu w miejsce interferonu. Odsetek pacjentów wolnych od potwierdzonych rzutów przez 2-letni okres trwania badania był wyższy w ramieniu fingolimodu (85,7%) niż interferonu (38,8%), p<0,001. W przypadku fingolimodu stwierdzono 25 nawrotów na 180 pacjentolat, a w przypadku interferonu było ich 120 na 163 pacjentolata. Wskaźnik liczby nowych lub nowopowiększonych zmian w T2 w ciągu roku wynosił 4,39 w przypadku fingolimodu i 9,27 w przypadku interferonu (RR=0,47, 95% CI: 0,36-0,62), co przekłada się na redukcję ryzyka o 52,6%. Średnia roczna liczba zmian w T1 ulegających wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego wynosiła 0,44 w przypadku fingolimodu oraz 1,28 w przypadku interferonu (RR=0,34, 95% CI: 0,21-0,54, p<0,001), co oznacza redukcję ryzyka o 66,0%. Roczny wskaźnik zmiany objętości frakcji mięszu mózgu był niższy w grupie fingolimodu niż interferonu (-0,48 vs -0,80, p=0,014).

Analizy post hoc wykazały, że fingolimod obniża ryzyko wystąpienia postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach o 77,2% w okresie 24 miesięcy w porównaniu z interferonem (HR=0,23, 95% CI: 0,08-0,66, p=0,007). Dla 24-miesięcznego okresu obserwacji - w grupie fingolimodu 95,2% pacjentów było wolnych od wystąpienia postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, podczas gdy wolnych od takiego postępu było 84,7% chorych w grupie interferonu.

W zakresie bezpieczeństwa więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzono w grupie fingolimodu, ale ogólnie zdarzenia niepożądane występowały częściej w ramieniu interferonu, jak i więcej pacjentów z tej grupy wcześniej zakończyło leczenie.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania PARADIGMS

		Fingolimod (n=107), n(%)	IR	Interferon beta-1a (n=107), n(%)	IR
Zdarzenia niepożądane		95 (88,8)	247,5	102 (95,3)	559,6
Ciężkie zdarzenia niepożądane		19 (17,8)	11,0	10 (9,3)	6,2
Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup	Ból głowy	34 (31,8)	24,6	32 (29,9)	27,0
	Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	23 (21,5)	14,2	26 (24,3)	18,5
	Zapalenie górnych dróg oddechowych	17 (15,9)	10,1	5 (4,7)	3,1
	Leukopenia	15 (14,0)	8,7	3 (2,8)	1,8
	Grypa	12 (11,2)	6,9	4 (3,7)	2,5
	Kaszel	10 (9,3)	5,6	12 (11,2)	7,7

	Zmęczenie	10 (9,3)	5,7	6 (5,6)	3,7
	Nieżyt nosa	10 (9,3)	5,6	9 (8,4)	5,7
	Ból brzucha	9 (8,4)	4,9	9 (8,4)	5,8
	Nudności	9 (8,4)	5,1	5 (4,7)	3,1
	Ból ustno-gardłowy	9 (8,4)	5,0	5 (4,7)	3,0
	Biegunka	8 (7,5)	4,4	10 (9,3)	6,4
	Zapalenie nosogardzieli	8 (7,5)	4,5	5 (4,7)	3,1
	Gorączka	8 (7,5)	4,4	22 (20,6)	16,1
	Wymioty	8 (7,5)	4,4	7 (6,5)	4,4
	Niepokój	7 (6,5)	3,8	2 (1,9)	1,2
	Ból pleców	6 (5,6)	3,2	6 (5,6)	3,7
	Ból zęba	6 (5,6)	3,3	2 (1,9)	1,2
	Obniżenie poziomu białych płytek krwi	6 (5,6)	3,3	0 (0,0)	0,0
	Choroby grypopodobne	5 (4,7)	2,8	40 (37,4)	36,8
	Dreszcze	1 (0,9)	0,5	11 (10,3)	7,4
Wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane	Rzut choroby	1 (0,9)	0,5	3 (2,8)	1,8
	Leukopenia	2 (1,9)	1,1	0 (0)	0,0
	Agranulocytoza	1 (0,9)	0,5	0 (0)	0,0
	Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	1 (0,9)	0,5	0 (0)	0,0
	Drgawki	2 (1,9)	1,1	0 (0)	0,0
	Padaczka	1 (0,9)	0,5	0 (0)	0,0
	Uogólniony napad toniczno-kloniczny	1 (0,9)	0,5	0 (0)	0,0
	Nadwrażliwość	1 (0,9)	0,5	0 (0)	0,0

IR – incidence rate

Wnioski: Wyniki badania PARADIGMS wskazują na redukcję ryzyka wystąpienia rzutu w przypadku stosowania fingolimodu w porównaniu z interferonem. Korzystne są też wyniki w zakresie zmian wykrywanych w badaniu MRI.

IIki 2018

Cel: Ocena efektów terapeutycznych osiąganych przy stosowaniu fingolimodu u pacjentów poniżej 18 roku życia z rzutowo-remisyjną postacią SM.

Metodyka: Prospektywnie obserwowano 22 pacjentów z rzutowo-remisyjnym SM, w wieku < 18 roku życia, pomiędzy lutym 2015 r. a październikiem 2017 r. Porównywano częstość rzutów, wyniki w skali EDSS oraz zmiany w obrazie MRI przed i po rozpoczęciu terapii fingolimodem.

Wyniki: Obserwowano 13 (59%) dziewczynek oraz 9 (41%) chłopców. Średni wiek wynosił 16,68±2,53 w 2017 r. Średnia czasu leczenia fingolimodem wyniosła 1,58±0,88 (zakres 0,08-2,58 lat). Średnia wieku w chwili rozpoczęcia choroby wynosiła 12,9±2,36 (8-16). Terapię I linii stosowało wcześniej 68% (n=15) pacjentów. Pacjenci zaczęli stosować fingolimod z powodu nawrotów (22%), zdarzeń niepożądanych (27%) oraz nawrotów choroby oraz zdarzeń niepożądanych (18%). Siedmioro pacjentów (32%) stosowało fingolimod w I linii. Dwóch pacjentów doświadczyło rzutów w trakcie przyjmowania fingolimodu i przeszło na leczenie natalizumabem. Średnia częstość ataków wyniosła 0,27±0,77 w trakcie stosowania fingolimodu, a przed rozpoczęciem leczenia było to 2,81±2,17. Średni wynik w skali EDSS na krótko przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem wynosił 1,79±1,68, a po stosowaniu fingolimodu przez średnio 1,58±0,88 lat,

1,86±0,94 ($p>0,05$). Badania MRI wykonywane w trakcie monitorowania leczenia wykazały stabilizację. Nie stwierdzono oznak postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej.

Wnioski: Fingolimod jest skuteczną i bezpieczną opcją leczenia dla dzieci z SM i może być stosowany nawet w I linii.

Dodatkowo uwzględniono publikację nie odnaniezoną w ramach przeglądu systematycznego, ale wskazaną przez eksperta do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Fragoso 2015

Cel: Celem analizy było zebranie danych o pacjentach z SM przed 18 rokiem życia leczonych fingolimodem na podstawie brazylijskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane.

Metodyka: Zidentyfikowano 17 pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia w brazylijskiej bazie chorych na stwardnienie rozsiane leczonych fingolimodem. Średni czas leczenia wyniósł 8,6 miesięcy.

Wyniki: Po rozpoczęciu leczenia tylko u jednego pacjenta wystąpił nawrót i stwierdzono nową zmianę w badaniu MRI. Nie pogorszył się stopień niepełnosprawności pacjentów. Na reportowano poważniejszych zdarzeń niepożądanych. Pacjentów obserwowano przez nie więcej niż 18 miesięcy, dlatego trudno wyciągać wnioski długoterminowe.

Wnioski: Fingolimod wykazał dobry profil skuteczności i bezpieczeństwa w analizowanej grupie chorych.

5.1.3.Przegląd rejestru badań klinicznych

W ramach przeglądu rejestru badań klinicznych zidentyfikowano informację o toczącym się badaniu PARADIGMS, którego wstępne wyniki przedstawiono wyżej.

5.1.4.Dodatkowe informacje

Fingolimod

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Gilenya

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dwóch badań klinicznych FREEDOMS i FREEDOMS II (FIN vs PLC) „najcięższymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg były zakażenia, obrzęk płamki i przejściowy blok przedsionkowo-komorowy na początku leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg należały grypa, zapalenie zatok, ból głowy, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i kaszel. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym dla produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg, prowadzącym do przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,2%). W rocznym badaniu D2302 (TRANSFORMS) z udziałem 849 pacjentów leczonych fingolimodem, w którym jako lek porównawczy stosowano interferon beta-1a, działania niepożądane były na ogół podobne do działań obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.(...) W rocznym badaniu D2302 (TRANSFORMS) z udziałem 849 pacjentów leczonych fingolimodem, w którym jako lek porównawczy stosowano interferon beta-1a, działania niepożądane były na ogół podobne do działań obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.”

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 11. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie ChPL Gilenya

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa, zapalenie zatok	Bardzo często
	Zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry	Często
	Zapalenie płuc	Niezbyt często
	Zakażenia kryptokokowi, PML**	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawno komórkowy	Często
	Chłoniak	Rzadko***
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia	Często
	Obrzęki obwodowe	Częstość nieznana***
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia	Częstość nieznana***
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
	Obniżenie nastroju	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy, migrena	Częste
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	Rzadko*
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Często
	Obrzęk płamki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy	Często
	Inwersja załamka T	Bardzo rzadko***
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Niezbyt często***
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, łysienie, świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, GGT, AspAT)	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	Często
	Zmniejszenie liczby neutrofilów	Częstość nieznana

*niezgłaszane w badaniach FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS. Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 chorych we wszystkich badaniach klinicznych; **PML i zakażenia kryptokokowe, w tym pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu; ***działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych w MS całkowita częstość występowania zakażeń (65,1%) po podaniu FIN w dawce 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak u chorych leczonych fingolimodem częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc oraz

w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami. Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg.

Obrzęk płamki

W badaniach klinicznych w MS obrzęk płamki występował u 0,5% chorych leczonych FIN w dawce 0,5 mg. Większość tych przypadków miała miejsce w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy chorzy zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych chorych obrzęk płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia fingolimodem. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia. Częstość występowania obrzęku płamki jest zwiększona u chorych na MS i z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie produktu leczniczego Gilenya u chorych na MS i cukrzycę, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki, nie było badane.

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w MS maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w czasie 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu produktu leczniczego Gilenya w dawce 0,5 mg. U chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w czasie miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych chorych występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i/lub kołatania serca, które ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych w MS wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u 4,7% chorych przyjmujących fingolimod w dawce 0,5 mg, u 2,8% chorych przyjmujących domięśniowo interferon beta-1a oraz u 1,6% chorych otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya 0,5 mg. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji chorego od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Stan chorych samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu, były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo iż większość chorych nie wymagała interwencji medycznej, jeden chory leczony fingolimodem w dawce 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemijającą asystolię i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych i/lub choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z fingolimodem jest niepewny.

Ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych w MS stosowanie produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi o około 3 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi o około 1 mmHg obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie zgłaszano u 6,5% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% chorych otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia produktu leczniczego Gilenya.

Czynność wątroby

U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w MS u 8,0% oraz 1,8% chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg wystąpił bezobjawowy wzrost aktywności ALAT w surowicy krwi odpowiednio o $\geq 3x$ GGN (górną granicę normy) i $\geq 5x$ GGN. U niektórych chorych ponowny wzrost aktywności transaminaz wątrobowych miał miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, wzrost aktywności ALAT odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w czasie pierwszych 12 miesięcy. Aktywność ALAT w surowicy powróciła do normy w czasie około 2 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Gilenya. U niewielkiej liczby chorych (N=2 przy dawce 0,5 mg) ze wzrostem aktywności ALAT $\geq 5x$ GGN, którzy kontynuowali fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach.

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u chorych leczonych fingolimodem w dawce 5,0 mg, w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia.

Zaburzenia naczyniowe

U chorych leczonych FIN w większych dawkach (1,25 mg), obserwowano rzadkie przypadki zarostowej choroby tętnic obwodowych.

Układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaczne, zależne od dawki zmniejszenie FEV₁ i DLCO, które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV₁ względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo.

Chłoniaki

Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr. Częstość występowania chłoniaków (z komórek B i T) po zastosowaniu produktu leczniczego Gilenya była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej.

Zespół hemofagocytarny

U chorych leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytarnego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytarny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi.

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności na podstawie ChPL Gilenya

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym ze sporadycznymi przypadkami przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego.

Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w czasie godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w czasie 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w następnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w czasie kolejnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca, wraca do wartości wyjściowych średnio w czasie jednego miesiąca. Natomiast u pojedynczych chorych częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były przeważnie przemijające i przebiegały bezobjawowo. Zwykle nie wymagały one leczenia i ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać poprzez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich chorych należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Wszyscy chorzy powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Jeżeli po podaniu produktu leczniczego Gilenya wystąpią objawy związane z bradyarytmią, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeżeli podczas monitorowania, po podaniu pierwszej dawki chory będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić chorego do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszej obserwacji, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Gilenya.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, bądź też jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 milisekund, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując chorego do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją chorego do następnego dnia).

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii lub nawracających omdleń lub u chorych z istotnym wydłużeniem QT (QTc >470 milisekund (kobiety) lub >450 milisekund (mężczyźni)). Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez chorych na rozpoznaną chorobę niedokrwinną serca (w tym z dusznicę bolesną), chorobę naczyń mózgowych, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, zastoinową niewydolność serca, zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niekontrolowane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny, produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u tych chorych. Leczenie fingolimodem u tych chorych należy rozważać tylko, jeżeli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania chorego. Podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem chorego pod obserwacją do następnego dnia.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u chorych z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków *torsades de pointes* u chorych z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie fingolimodem powoduje spowolnienie częstości akcji serca, produktu leczniczego Gilenya nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya jest ograniczone u chorych otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil, diltiazem lub iwabradyna) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca, jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia fingolimodem u chorych przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych chorych leczenie fingolimodem należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia fingolimodem, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii fingolimodem. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania chorego po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego Gilenya.

Po wznowieniu leczenia fingolimodem mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu

od rozpoczęcia leczenia fingolimodem. Zaleca się takie samo monitorowanie chorego jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeżeli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować, podając następną zaplanowaną dawkę.

Odstęp QT

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w MS, ale chorzy z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u chorych z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Gilenya polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w czasie ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3., a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ powinna prowadzić do przerywania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u chorych z całkowitą liczbą limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem należy odroczyć u chorych z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy dokonać oceny odporności chorych na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem u chorych bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV, ang. *varicella zoster virus*). U chorych z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie fingolimodem 1 miesiąc po szczepieniu.

Działanie produktu leczniczego Gilenya na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń. U chorych leczonych fingolimodem należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Należy poinformować chorych o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia fingolimodem, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego). U chorych z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia

leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować chorych o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.

Obrzęk płamki

Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg, przy czym występował on głównie w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia.

Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia chorzy zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki.

Chorzy z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz chorzy na cukrzycę podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia obrzęku płamki. Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u chorych na MS i z współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by chorzy na MS i z współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia fingolimodem u chorych z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u chorego wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia fingolimodem po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego chorego.

Czynność wątroby

U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza ALAT, ale także GGT i AspAT. W badaniach klinicznych u 8,0% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost ALAT powyżej GGN w porównaniu z 1,9% chorych z grupy placebo. Wzrost aktywności transaminaz stanowiący 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% chorych leczonych fingolimodem oraz u 0,9% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych chorych po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, wzrost aktywności transaminaz obserwowano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w czasie pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u chorych z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych chorych produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany.

Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u chorych z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby, aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w czasie ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się bardziej niż 5-krotnie powyżej GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej. Przy wielokrotnym potwierdzeniu wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych więcej niż 5-krotnie powyżej GGN, leczenie fingolimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczkę i/lub ciemne

zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych powyżej 5-krotności GGN i/lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy uda się określić inną przyczynę uszkodzenia wątroby czy nie oraz od korzyści dla chorego wynikających z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby.

Mimo braku dowodów świadczących o tym, że chorzy z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u chorych leczonych fingolimodem. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

Chorzy z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu. U chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia fingolimodem.

W badaniach klinicznych z MS u chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% chorych przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia fingolimodem.

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁, ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Gilenya u chorych na ciężką chorobę układu oddechowego, zwłóknienie płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii. Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwienego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia PRES, leczenie fingolimodem należy przerwać.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych zmieniających leczenie z teryflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie fingolimodem. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Gilenya, należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale także zminimalizować ryzyko reaktywacji

choroby. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny chorego (tj. cytopenii).

Leczenie fingolimodem może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru.

U chorych leczonych fumanarem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia.

Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teryflunomid jest także wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teryflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teryflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny chorego podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teryflunomidu na leczenie fingolimodem.

Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia fingolimodem po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego chorego.

Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi cytochrom P450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi cytochrom P450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca.

Rak podstawnokomórkowy

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Gilenya zgłaszano występowanie przypadków raka podstawnokomórkowego. Dlatego też zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, po upływie co najmniej roku, a następnie przynajmniej raz w roku, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, chorego należy skierować do lekarza dermatologa.

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia fingolimodem, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu. Liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w czasie 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia fingolimodem może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

W warunkach dopuszczenia leku do obrotu ustalono, że podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Ustalono, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (RMP).

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych

informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

W ramach zobowiązań do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu wpisano przeprowadzenie prospektywnego badania kohortowego oceniającego częstość występowania zdarzeń niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym GILENYA z powodu nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez CHMP. Ostateczny raport z badania - do 15 grudnia 2020 r.

Źródło: CHPL Gilenya

5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania fingolimodu (wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.08.2018 r). Przeszukano strony:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Odnalezione komunikaty opisano poniżej.

Dokumenty EMA (PRAC) 2015

W dokumentach PRAC z 2015 roku zwracano uwagę na przypadek PML u chorego otrzymującego FIN, który nie był poddany uprzednio leczeniu natalizumabem. Wspomniano także o przypadku kryptokokowego zapalenia mózgu. W dokumentach z 2012 oraz 2013 roku opisywano również ryzyko występowania zespołu hemofagocytarnego u chorych. W kolejnym dokumencie z 2013 roku opisano ryzyko aborcji spontanicznej oraz przypadki pustego jaja płodowego.

Wszystkie powyższe informacje zostały uwzględnione w aktualnej ChPL Gilenya oraz w ramach najnowszego PSUR.

Komunikaty FDA

FDA 2016

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy - rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya może spowodować wystąpienie bradyarytmii lub bloku przedsionkowo-komorowego, dlatego należy monitorować chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem. Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya spowolnienie akcji serca rozpoczyna się w ciągu godziny. Spowolnienie to osiąga maksimum w czasie 6 godzin. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca, wraca do wartości wyjściowych średnio w ciągu jednego miesiąca. W badaniach klinicznych objawowa bradykardia po podaniu pierwszej dawki leku była zgłaszana w przypadku 0,6% chorych stosujących fingolimod oraz u 0,1% chorych otrzymujących placebo. Stosowanie produktu leczniczego Gilenya może powodować także przejściowe wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych po podaniu pierwszej dawki leku blok przedsionkowo-komorowy I stopnia występował u 4,7% chorych stosujących fingolimod oraz u 1,6% chorych stosujących placebo. Zaburzenia przewodzenia były zwykle przejściowe i bezobjawowe. Ustępowały one w czasie 24 godzin i jedynie w niewielkiej części przypadków wymagały podania atropiny lub izoprenaliny. Po wprowadzeniu leku do obrotu w czasie 6-godzinnej obserwacji chorych po podaniu pierwszej dawki leku obserwowano wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia oraz bloku przedsionkowo-komorowego z zastępczym rytmem węzłowym. Raportowano też przypadki przejściowej asystolii oraz

niewyjaśniony zgon, jednak nie wykazano związku tych zdarzeń ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya.

Zakażenia - produkt leczniczy Gilenya wywołuje zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej do 20-30% wartości wyjściowych. Jest to spowodowane odwracalnym zatrzymaniem limfocytów w tkankach limfatycznych. Efekt ten zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia (również ciężkiego). Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszej terapii) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia u chorego ciężkiego zakażenia oraz dokonać ponownej oceny korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem fingolimodu przed ponownym wdrożeniem terapii. Chory powinien być monitorowany pod kątem zakażeń również w czasie do 2 miesięcy od przerwania leczenia, ponieważ tyle wynosi czas całkowitej eliminacji leku z organizmu. Chorzy, u których występuje aktywne, ostre lub przewlekłe zakażenie powinni rozpocząć stosowanie fingolimodu dopiero po jego wyleczeniu. Przed wprowadzeniem leku do obrotu nie zgłaszano przypadków zgonów związanych z zakażeniem wirusowym u chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya. W badaniach klinicznych całkowita częstość występowania zakażeń (w tym ciężkich zakażeń) była zbliżona w grupach stosujących FIN i placebo. Stosowanie produktu leczniczego Gilenya w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, immunosupresyjnymi lub modulującymi układ odpornościowy (a także kortykosteroidów) może prawdopodobnie zwiększać ryzyko wystąpienia immunosupresji. W przypadku zmiany innego leczenia immunosupresyjnego na fingolimod należy wprowadzić odpowiednią przerwę z uwagi na możliwość wystąpienia addycyjnego efektu immunosupresyjnego. Zaleca się także, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca u chorych, u których nie jest znana dokumentacja dotycząca szczepień przeciwko tym wirusom lub którzy nie chorowali na ospę. U chorych z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem. Leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozpocząć 1 miesiąc po szczepieniu.

PML - po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu obserwowano u chorych przypadki PML. Występowały również u chorych nie poddanych wcześniejszej ekspozycji na natalizumab oraz nie przyjmujących równocześnie terapii immunosupresyjnej/immunomodulującej. Chorzy ci otrzymywali FIN przez co najmniej 2 lata, jednakże nie stwierdzono zależności wystąpienia PML z długością leczenia. W momencie rozpoznania pierwszych objawów sugerujących PML należy przerwać podawanie FIN oraz przeprowadzić odpowiednią diagnostykę.

Obrzęk płamki - fingolimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płamki. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia chorzy zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badania dodatkowe. W badaniach klinicznych obrzęk płamki (w tym w połączeniu z innymi zaburzeniami widzenia) występował u 0,5% chorych stosujących FIN i 0,4% chorych otrzymujących placebo. U większości chorych obrzęk płamki ustąpił samoistnie lub po podaniu leczenia po przerwaniu stosowania leku badanego. W części przypadku występowała szcążkowa utrata widzenia utrzymująca się mimo ustąpienia obrzęku płamki. Decyzję odnośnie kontynuacji leczenia u chorych, u których wystąpił obrzęk płamki, należy podjąć indywidualnie u każdego chorego w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka związanego z leczeniem. U chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka oraz chorych z cukrzycą w wywiadzie ryzyko wystąpienia obrzęku płamki jest zwiększone. Chorzy na stwardnienie rozsiane i współistniejącą cukrzycę lub z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie powinni przejść badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz kontrolne badania okulistyczne podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii - zgłaszano rzadkie przypadki PRES u chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya. Objawy zespołu (nagły silny ból głowy o nagłym początku, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe) są zazwyczaj odwracalne, mogą jednak prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia PRES, leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać.

Zaburzenia w obrębie układu oddechowego - podczas stosowania fingolimodu obserwowano zależne od dawki zmniejszenie FEV₁ i DLCO. Zmiany te obserwowano, począwszy od 1. miesiąca leczenia.

Po 24 miesiącach zmniejszenie względem wartości początkowych FEV₁ i DLCO występowało odpowiednio u 2,8% i 3,3% chorych stosujących FIN 0,5 mg i 1,0% i 0,5% chorych otrzymujących placebo. Zmniejszenie FEV₁ ustępowało po przerwaniu leczenia. Stosując produkt leczniczy Gilenya u chorych należy wykonać badanie spirometryczne oraz ocenę DLCO.

Uszkodzenie wątroby - produkt leczniczy Gilenya może powodować wzrost aktywności enzymów wątrobowych, dlatego przed rozpoczęciem leczenia u chorych należy ocenić stężenie aminotransferaz i bilirubiny. W badaniach klinicznych u 14% chorych leczonych fingolimodem i u 3% chorych z grupy placebo odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost aktywności transaminaz powyżej GGN. Pięciokrotny wzrost aktywności transaminaz powyżej GGN odnotowano u 4,5% chorych leczonych fingolimodem oraz u 1% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U części chorych po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do poziomu normalnego w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewyjaśnionej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt, żółtaczkę i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli dojdzie do znacznego uszkodzenia wątroby potwierdzonego badaniami, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya.

Uszkodzenie płodu - z uwagi na potencjalnie szkodliwy wpływ produktu leczniczego Gilenya na płód, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w czasie trwania leczenia oraz do 2 miesięcy po jego zakończeniu (czas eliminacji leku z organizmu).

Wpływ na ciśnienie krwi - w badaniach klinicznych u chorych leczonych fingolimodem obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Wzrost ten to po raz pierwszy raportowano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Utrzymywał się on w trakcie dalszego stosowania leku. Nadciśnienie zgłaszano u 8% chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 4% chorych przyjmujących placebo. Podczas leczenia fingolimodem należy monitorować ciśnienie krwi.

Rak podstawnocomórkowy - występowanie przypadków raka podstawnocomórkowego skóry jest skorelowane z przyjmowaniem fingolimodu przez chorych. W 2-letnim badaniu klinicznym z grupą kontrolną PLC, częstość występowania raka podstawnocomórkowego skóry wynosiła 2% w grupie FIN 0,5 mg oraz 1% w grupie PLC. W związku z powyższym należy ściśle monitorować stan skóry u chorych przyjmujących fingolimod.

Wpływ na układ odpornościowy - fingolimod jest obecny we krwi obwodowej i może wpływać na zmniejszenie liczby limfocytów, nawet do 2 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku. Liczba limfocytów powraca do wartości prawidłowych w czasie 1-2 miesięcy od przerwania terapii. Przed wprowadzeniem w tym okresie innych leków, należy rozważyć, czy nie wywołają one np. addycyjnego efektu immunosupresyjnego.

Reakcje nadwrażliwości - po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu raportowano następujące reakcje nadwrażliwości: wysypkę, pokrzywkę oraz obrzęk naczynioruchowy. Przeciwwskazaniami do stosowania FIN jest występowanie reakcji nadwrażliwości w wywiadzie.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych - w badaniu klinicznym najczęściej (≥10% chorych) występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg były: ból głowy (25%), zwiększenie stężenia AspAT lub ALAT (15%), biegunka, nudności (13%), kaszel (12%), grypa wywołana infekcją wirusową, zapalenie zatok, ból brzucha (11%) oraz ból pleców, ból kończyn (10%). W grupie placebo jedynie ból głowy (24%), nudności (12%), biegunka oraz ból brzucha (10%) występowały u co najmniej 10% chorych. Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy występujące u 4,7% chorych stosujących FIN oraz rak podstawnocomórkowy (1% w grupie FIN). Przed wprowadzeniem leku do obrotu raportowano przypadki zaburzeń naczyniowych i chłoniaka, jednak ich związek ze stosowaniem fingolimodu nie został udowodniony.

W komunikacie FDA z 2015 r. wskazano na przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya. Odnotowano jeden przypadek PML i jeden przypadek prawdopodobnego PML u pacjentów z SM, bez uprzedniej terapii immunosupresyjnej.

U jednego z pacjentów nie wystąpiły objawy, ale u obu stwierdzono obecność wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym.

W odnalezionym dokumencie na stronie FDA z 2014 r. zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak: bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy (w badaniach klinicznych objawowa bradykardia po podaniu pierwszej dawki leku była zgłaszana w przypadku 0,5% chorych stosujących fingolimod. Blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia w badaniach klinicznych po podaniu pierwszej dawki leku występował u 0,1% chorych stosujących fingolimod. Oba zaburzenia nie występowały w przypadku chorych stosujących placebo). Możliwe są zakażenia (produkt leczniczy Gilenya wywołuje zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej do 20-30% wartości wyjściowych), obrzęk płamki (w badaniach klinicznych obrzęk płamki, w tym w połączeniu z innymi zaburzeniami widzenia występował u 0,4% chorych stosujących FIN i 0,1% w grupie PLC. U większości chorych obrzęk płamki ustąpił samoistnie lub po podaniu leczenia po przerwaniu stosowania leku badanego), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zaburzenia w obrębie układu oddechowego (podczas stosowania FIN obserwowano zależne od dawki zmniejszenie FEV1 i DLCO, które ustępowało po zaprzestaniu leczenia), uszkodzenie wątroby (w badaniach klinicznych obserwowano 3- i 5-krotny wzrost aktywności ALAT powyżej GGN. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do poziomu normalnego w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych), uszkodzenie płodu, nadciśnienie.

W badaniu klinicznym najczęściej ($\geq 10\%$ chorych i $> PLC$) występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg były: ból głowy (25%), zwiększenie stężenia AspAT lub ALAT (14%), grypa wywołana infekcją wirusową (13%), biegunka (12%), ból pleców (12%) oraz kaszel (10%).

Komunikaty URPL

URPL 2017

Fingolimod jest przeciwwskazany u:

- pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dusznicą bolesną, udarem, przemijającymi atakami niedokrwieniami, niewyrównaną niewydolnością serca (wymagającą natychmiastowego leczenia) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) w ciągu 6 miesięcy poprzedzających leczenie;
- pacjentów z ciężkimi arytmiami serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, prokainamidem, dyzopiramidem) i klasy III (blokerami kanału potasowego, np. amiodaronem, sotalolem, ibutyliDEM, dofetyliDEM);
- pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie dokonano u nich wszczepienia rozrusznika serca;
- pacjentów z wyjściowym odstępem QTc ≥ 500 milisekund.

URPL 2015

W dokumencie URPL do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu leczniczego Gilenya wskazano, iż odnotowano pierwszy przypadek postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjenta z SM, przyjmującego FIN, bez wcześniejszego leczenia natalizumabem lub innymi lekami immunosupresyjnym w wywiadzie. W razie wystąpienia PML leczenie fingolimodem należy na stałe przerwać.

Obeenie EMA zaleca przeprowadzanie oceny pacjentów przed i w trakcie leczenia produktem Gilenya, aby umożliwić szybkie wykrycie objawów przedmiotowych i podmiotowych, mogących wskazywać na PML lub raka podstawnokomórkowego, oraz wdrożenie właściwego leczenia pacjentów.

URPL 2013

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu fagocytarnego (HPS). W dokumencie wskazano, iż wśród chorych na SM, leczonych figolimodem 0,5 mg/dobę zgłoszono 2 śmiertelne przypadki HPS.

Dodatkowo, należy pamiętać, że fingolimod jest lekiem immunosupresyjnym, wpływając na układ odpornościowy zwiększa ryzyko infekcji. W czasie stosowania fingolimodu zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń.

URPL 2012

W dokumentach z 2012 roku zamieszczono zalecenia dotyczące wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego w czasie rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych na RRMS.

Fingolimod może powodować przejściową bradykardię, a jego stosowanie może wiązać się z wystąpieniem bloku przedsionkowo-komorowego po podaniu pierwszej dawki leku.

W przypadku wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie FIN002, monitorowanie powinno obejmować 12-odprowadzeniowe badanie EKG w stanie wyjściowym oraz po 6 godzinach od podania pierwszej dawki leku; ciągle, 6 godzinne monitorowanie EKG oraz pomiar ciśnienia krwi i częstości akcji serca wykonywany co godzinę. U pacjentów z objawami świadczącymi o wystąpieniu istotnie klinicznie działań na serce, monitorowanie należy wydłużyć aż do ustąpienia objawów.

W związku z przypadkami reakcji sercowo-naczyniowych, w tym przypadku zgonu z niewyjaśnionych przyczyn po przyjęciu pierwszej dawki leku, produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u chorych, u których występuje:

- blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;
- choroba węzła zatokowego lub blok zatokowo-predsionkowy;
- istotne wydłużenie odcinka QT (QTc >470 milisekund u kobiet lub >450 milisekund u mężczyzn);
- objawowa bradykardia, nawracające omdlenia, zawał serca lub zatrzymanie krążenia w wywiadzie;
- rozpoznana choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń mózgowych, zastoinowa niewydolność krążenia, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub ciężki zespół bezdechu sennego
- u chorych przyjmujących leki antyarytmiczne lub zwalniające akcję serca.

U chorych wymienionych powyżej leczenie produktem leczniczym Gilenya można rozważyć jedynie, gdy przewidywane korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018.51), w stwardnieniu rozsianym dla osób powyżej 12 roku życia po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego finansowane są leki wymienione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Substancje czynne finansowane w stwardnieniu rozsianym dla osób powyżej 12 roku życia po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	Cena hurtowa brutto = WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6367,68	6686,06	B.47	bezpłatnie

UCZ - urzędowa cena zbytu; CE - cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

6.2. Wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak dostatecznej liczby danych (epidemiologia, dawkowanie) nie można było oszacować wpływu refundacji fingolimodu w ocenianym wskazaniu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510), pismem z dnia 27 lipca 2018 r., znak PLR.4604.464.2018.PB, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych substancji czynnej **fingolimod** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” w populacji pacjentów **w wieku od 12 do 18 roku życia**.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją).

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się rozwojowi i przebiegowi choroby **u dzieci i młodzieży**. Aspektem różnicującym dzieci i dorosłych jest fakt, że u osób, u których choroba objawia się w okresie nastoletności, okres czasu jaki upływa nim rozwinię się znaczny stopień niepełnosprawności jest znacząco dłuższy, pomimo większej częstotliwości rzutów w początkowej fazie. Oznacza to, że być może u dzieci istnieje większy potencjał do uzyskania ustąpienia objawów po rzucie.

Podobnie jak u dorosłych istnieją różne postacie kliniczne. U powyżej 90% dzieci chorych na SM występuje postać z rzutami i remisjami.

Istnieją rozbieżności dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na SM **u dzieci**. Dane te w większości są retrospektywne bądź oparte na analizie populacji dorosłych i trudno w chwili obecnej ocenić dokładnie zarówno ryzyko wystąpienia choroby jak i jej częstość u dzieci. Według najnowszych danych częstość występowania SM u dzieci wynosi ok. 2 do 10/100 tys. rocznie. Analiza dużej populacji chorych na SM wykazała, że u 2-10% wszystkich pacjentów choroba rozpoczęła się przed 18 rokiem życia (r.ż.). Około 3 do 10% przypadków rozpoczyna się w dzieciństwie i w okresie adolescencji, mniej niż 2% (0,2–1,6%) poniżej 10 r.ż., a u 3% przeciętnie między 8 a 14 r.ż.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty, które odnoszą się do stosowania fingolimodu w SM w populacji poniżej 18 roku życia (PTN 2016, ABN 2015, MSIF 2016). Z reguły – mimo braku badań – leki stosowane w populacji dorosłych (wśród których fingolimod jest wymieniany) mogą być stosowane odpowiednio w populacji młodzieży w wieku 16-18 lat. Leczenie młodszych dzieci wymaga zespołu ekspertów z udziałem neurologa dziecięcego. Ogólnie, leczenie dzieci wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne dotyczące:

- randomizowanego badania PARADIGMS porównującego zastosowanie fingolimodu oraz interferonu beta w populacji pediatrycznej ze stwardnieniem rozsianym (Chitnis 2017) oraz
- prospektywnej obserwacji 22 pacjentów poniżej 18 roku życia z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych fingolimodem (Ilki 2018).

Dodatkowo, na podstawie opinii ekspertów, uwzględniono opis serii przypadków (Fragoso 2015).

Podstawowe wyniki pochodzą z jedyne badania RCT przeprowadzonego w populacji pediatrycznej – PARADIGMS, które objęło 215 pacjentów.

Na koniec 24-miesięcznego okresu obserwacji dostosowany roczny wskaźnik rzutów wynosił 0,12 w ramieniu fingolimodu oraz 0,67 w ramieniu interferonu (stosunek ARR=0,18; 95% CI: 0,11-0,30, $p<0,001$), co odpowiada redukcji rocznej liczby rzutów o 81,9% przy zastosowaniu fingolimodu zamiast interferonu. Następnie, stwierdzono redukcję ryzyka wystąpienia rzutu o 82,2% (HR=0,18, $p<0,001$) w przypadku zastosowania fingolimodu w miejsce interferonu. Odsetek pacjentów wolnych od potwierdzonych rzutów przez 2-letni okres trwania badania był wyższy w ramieniu fingolimodu (85,7%) niż interferonu (38,8%), $p<0,001$. W przypadku fingolimodu stwierdzono 25 nawrotów na 180 pacjentolat, a w przypadku interferonu było ich 120 na 163 pacjentolata. Wskaźnik liczby nowych lub nowopowiększonych zmian w T2 w ciągu roku wynosił 4,39 w przypadku fingolimodu i 9,27 w przypadku interferonu (RR=0,47, 95% CI: 0,36-0,62), co przekłada się na redukcję ryzyka o 52,6%. Średnia roczna liczba zmian w T1 ulegających wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego wynosiła 0,44 w przypadku fingolimodu oraz 1,28 w przypadku interferonu (RR=0,34, 95% CI: 0,21-0,54, $p<0,001$), co oznacza redukcję ryzyka o 66,0%. Roczny wskaźnik zmiany objętości frakcji miąższu mózgu był niższy w grupie fingolimodu niż interferonu (-0,48 vs -0,80, $p=0,014$).

Analizy post hoc wykazały, że fingolimod obniża ryzyko wystąpienia postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach o 77,2% w okresie 24 miesięcy w porównaniu z interferonem (HR=0,23, 95% CI: 0,08-0,66, $p=0,007$). Dla 24-miesięcznego okresu obserwacji - grupie fingolimodu 95,2% pacjentów było wolnych od wystąpienia postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, podczas gdy wolnych od takiego postępu było 84,7% chorych w grupie interferonu.

W zakresie bezpieczeństwa więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzono w grupie fingolimodu, ale ogólnie zdarzenia niepożądane występowały częściej w ramieniu interferonu, jak i więcej pacjentów z tej grupy wcześniej zakończyło leczenie.

Należy wziąć pod uwagę, że wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego. Brak również porównania z właściwym komparatorem, tj. natalizumabem, który należy do leków o wyższej skuteczności.

Mniej wiarygodne badania również wskazują na korzyść ze stosowania fingolimodu.

Finansowanie ze środków publicznych

W rozpatrywanym wskazaniu w Polsce finansowany jest natalizumab.

Stanowisko ekspertów klinicznych

Ekspert Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn, Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych, odniosła się pozytywnie do stosowania fingolimodu w rozważanej populacji. Plusem fingolimodu jest możliwość doustnego podawania oraz stosowania u pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku infekcji wirusem Johna Cunninghama (JCV).

8. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
Brola 2017	Brola W, Sobolewski P, Flaga S, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. <i>Neurologia i neurochirurgia Polska</i> 51 (2017) 82-85
Członkowska 2017	Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. <i>Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017</i>
GUS 2017	STAN I STRUKTURA LUDNOŚCI, Tablice bilansowe - Stan, ruch naturalny oraz migracje ludności; Stan, ruch naturalny i wędrownicy ludności w I półroczu 2017 r. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx
Rostasy 2018	Rostasy, K.; Bajer-Kornek, B., Paediatric multiple sclerosis and other acute demyelinating diseases <i>Current Opinion in Neurology</i> : June 2018 - Volume 31 - Issue 3 - p 244–248
Wilczek 2010	http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-75-82.pdf
Rekomendacje kliniczne	
ABN 2015	https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/4/273.full.pdf
MSIF 2016	https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/08/Pediatric-MS-and-other-demyelinating-disorders-in-childhood-English.pdf
PTN 2016	https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/48570/35661
Badania włączone do przeglądu	
Chitnis 2017	Chitnis, T. The paradigms study: A randomized double-blind trial of fingolimod versus interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis aged 10 to < 18 years. <i>Multiple Sclerosis Journal, Conference</i> (1 Supplement 1): 21-22
Chitnis 2018	https://actrims.confex.com/actrims/2018/meetingapp.cgi/Paper/2517
Fragoso 2015	Fragoso Y.D. et al., Fingolimod prescribed for the treatment of multiple sclerosis in patients younger than age 18 years", 2015
Ilki 2018	Ilki, C.D. 2018. The results of fingolimod treatment in children with RRMS. <i>Neurology, Conference</i> (15 Supplement 1)
Inne	
Obieszczenie MZ	Obieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

PubMed_06.08.2018

Search	Query	Items found
#21	Search ((((((Adolescen*[Title/Abstract]) OR Teen*[Title/Abstract]) OR Youth*[Title/Abstract])) OR "Adolescent"[Mesh])) AND (((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR ((RRMS[Title/Abstract]) OR ((Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) AND (((Relapsing-Remitting[Title/Abstract]) OR Relapsing Remitting[Title/Abstract])) OR ((Remitting-Relapsing[Title/Abstract]) OR Remitting Relapsing[Title/Abstract])) OR acute relapsing[Title/Abstract]))) AND (("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]) OR ((Fingolimod[Title/Abstract]) OR ((Gilenia[Title/Abstract]) OR Gilenya[Title/Abstract])) OR ((FTY720[Title/Abstract]) OR FTY 720[Title/Abstract]) OR FTY-720[Title/Abstract])))	39
#20	Search (((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR ((RRMS[Title/Abstract]) OR ((Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) AND (((Relapsing-Remitting[Title/Abstract]) OR Relapsing Remitting[Title/Abstract])) OR ((Remitting-Relapsing[Title/Abstract]) OR Remitting Relapsing[Title/Abstract])) OR acute relapsing[Title/Abstract]))) AND (("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]) OR ((Fingolimod[Title/Abstract]) OR ((Gilenia[Title/Abstract]) OR Gilenya[Title/Abstract])) OR ((FTY720[Title/Abstract]) OR FTY 720[Title/Abstract]) OR FTY-720[Title/Abstract])))	587
#19	Search ("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]) OR ((Fingolimod[Title/Abstract]) OR ((Gilenia[Title/Abstract]) OR Gilenya[Title/Abstract])) OR ((FTY720[Title/Abstract]) OR FTY 720[Title/Abstract]) OR FTY-720[Title/Abstract])	2800
#18	Search ((Fingolimod[Title/Abstract]) OR ((Gilenia[Title/Abstract]) OR Gilenya[Title/Abstract])) OR ((FTY720[Title/Abstract]) OR FTY 720[Title/Abstract]) OR FTY-720[Title/Abstract])	2604
#17	Search ((FTY720[Title/Abstract]) OR FTY 720[Title/Abstract]) OR FTY-720[Title/Abstract]	1508
#16	Search (Gilenia[Title/Abstract]) OR Gilenya[Title/Abstract]	121
#15	Search Fingolimod[Title/Abstract]	1498
#14	Search "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]	1786
#12	Search ((((((Adolescen*[Title/Abstract]) OR Teen*[Title/Abstract]) OR Youth*[Title/Abstract])) OR "Adolescent"[Mesh]))	1960309
#11	Search ((Adolescen*[Title/Abstract]) OR Teen*[Title/Abstract]) OR Youth*[Title/Abstract]	313638
#10	Search Youth*[Title/Abstract]	67662
#9	Search Teen*[Title/Abstract]	27721
#8	Search Adolescen*[Title/Abstract]	259021
#7	Search "Adolescent"[Mesh]	1876784
#2	Search ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR ((RRMS[Title/Abstract]) OR ((Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) AND (((Relapsing-Remitting[Title/Abstract]) OR Relapsing Remitting[Title/Abstract])) OR ((Remitting-Relapsing[Title/Abstract]) OR Remitting Relapsing[Title/Abstract])) OR acute relapsing[Title/Abstract]))	10208

EmBase(OVID)_06.08.2018

# ▲	Searches	Results
1	exp multiple sclerosis/	104749
2	multiple sclerosis.ab,kw,ti.	94824
3	Relapsing-Remitting.ab,kw,ti.	16411
4	Remitting-Relapsing.ab,kw,ti.	313
5	acute relapsing.ab,kw,ti.	131
6	3 or 4 or 5	16808
7	2 and 6	15238
8	1 and 6	15299
9	RRMS.ab,kw,ti.	7782
10	7 or 9	17278
11	8 or 10	17535
12	exp adolescent/	1218683
13	adolescent.ab,kw,ti.	133398
14	"Adolescen*".ab,kw,ti.	298124
15	"Teen*".ab,kw,ti.	33977
16	"Youth*".ab,kw,ti.	72302
17	13 or 14 or 15 or 16	356930
18	12 or 17	1321628
19	exp fingolimod/	7875
20	fingolimod.ab,kw,ti.	3630
21	Gilenia.ab,kw,ti.	3
22	Gilenya.ab,kw,ti.	296
23	FTY720.ab,kw,ti.	2291
24	FTY 720.ab,kw,ti.	128
25	20 or 21 or 22 or 23 or 24	5310
26	19 or 25	8193
27	11 and 26	1704
28	18 and 27	30

Cochrane_06.08.2018

Search Name:

Date Run: 06/08/18 09:42:09.602

Description:

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	773
#2	Multiple Sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7852
#3	Relapsing-Remitting:ti,ab,kw or Relapsing Remitting:ti,ab,kw or Remitting-Relapsing:ti,ab,kw or Remitting Relapsing:ti,ab,kw or acute relapsing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7342
#4	#2 and #3	2527
#5	RRMS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1115
#6	#4 or #5	2677
#7	#1 or #6	2677
#8	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	96578
#9	Adolescen*:ti,ab,kw or Teen*:ti,ab,kw or Youth*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	128760
#10	#8 or #9	128760
#11	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	121
#12	Fingolimod:ti,ab,kw or Gilenia:ti,ab,kw or Gilenya:ti,ab,kw or FTY720:ti,ab,kw or FTY-720:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	517
#13	FTY 720:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#14	#13 or #12	517
#15	#14 or #11	517
#16	#15 and #7	262
#17	#16 and #10	26

9.2. Diagram PRISMA

