

**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'****Medicinale: Gilenya (fingolimod)****Indicazioni terapeutiche rimborsate:**

Gilenya è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti **e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:**

- Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout). Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1).

Oppure

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (Criterio 2).

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

**Commento:**

In maniera simile a ciò che accade per gli adulti, le strategie di trattamento nella SM pediatrica sono focalizzate sul trattamento delle recidive acute, dei sintomi e della evoluzione della malattia.

Le terapie *disease modifying* (DM) utilizzate attualmente come standard di prima linea per il trattamento della SM pediatrica sono gli interferoni beta-1a/1b e glatiramer acetato (*Chitnis et al., 2012, Ghezzi et al., 2010a, Govender, 2013, Waldman et al., 2011*). I limitati dati di letteratura disponibili (studi in aperto osservazionali retrospettivi e, nella maggior parte dei casi, su piccoli numeri) suggeriscono che il profilo di efficacia e di sicurezza negli adolescenti ( $\geq 12$  anni di età) è simile a quello osservato negli adulti. E' riportato in letteratura che circa il 30% dei pazienti pediatrici non risponde a terapie di prima linea e richiede quindi trattamenti più aggressivi (Ghezzi et al, 2016).

In caso di inefficacia dei farmaci di prima linea o nei pazienti con un decorso rapidamente evolvente della malattia, possono essere usati trattamenti di seconda linea come il natalizumab.

In Italia, l'unica terapia rimborsata dal SSN, per una popolazione sovrapponibile a quella a cui fa riferimento il Criterio 2 dell'indicazione di fingolimod, è natalizumab che è inserito nell'elenco dei farmaci erogabili a carico del SSN ai sensi della legge 648/96 negli adolescenti di età compresa fra i 12 ed i 18 anni con SM recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente. Quindi, l'indicazione di natalizumab in 648 è più ristretta rispetto a quella di fingolimod e, inoltre, non copre tutta la fascia di età prevista dall'indicazione di Gilenya.

Altre possibili alternative (metotrexate, azatioprina, ciclofosfamide, rituximab, o altre terapie DM come

<p>teriflunomide, dimethylfumarato, alemtuzumab, ocrelizumab) sono tutte utilizzate off-label.</p> <p>Per tutti questi farmaci, eccetto che per fingolimod, il profilo di efficacia e sicurezza non è stato studiato in maniera specifica in bambini e adolescenti attraverso studi clinici randomizzati controllati. Inoltre, non sono stati eseguiti studi di confronto diretto tra fingolimod e altre terapie DM attualmente utilizzate come seconda linea nella SM pediatrica.</p> <p>In considerazione del bisogno clinico ancora insoddisfatto nella popolazione pediatrica, il bisogno terapeutico viene ritenuto importante.</p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<p><b>Commento:</b></p> <p>L'efficacia e la sicurezza di Gilenya nei pazienti pediatrici con SM sono state valutate nello studio PARADIGM. Per quanto riguarda l'<b>endpoint primario</b>, il <b>tasso annualizzato di ricadute confermate (ARR)</b> fino a 24 mesi (aggiustato per status puberale e regione geografica (Europa dell'Est e dell'Ovest e Resto del Mondo)), fingolimod è risultato essere superiore a IFN beta-1a con una riduzione significativa dell'82% nell'ARR per fingolimod rispetto a IFN beta-1a (RR0.181; 95% CI 0.108-0.303; p&lt;0.001). Per quanto concerne il <b>key secondary endpoint</b>, fino a 24 mesi, il <b>tasso annualizzato del numero di lesioni in T2 nuove o aumentate di volume</b> è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con fingolimod (il tasso annualizzato di lesioni in T2 nuove/aumentate di volume fino al Mese 24: 4.393 e 9.269 nei gruppi fingolimod e IFN beta-1a, rispettivamente; rate ratio 0.474; 95% CI 0.361-0.622; p&lt;0,001).. Fingolimod ha dimostrato superiorità rispetto a IFN beta-1a anche per quanto riguarda gli <b>altri endpoint secondari</b>. Infatti, nel gruppo trattato con fingolimod è stata osservata una riduzione significativa del <b>numero medio aggiustato di lesioni in T1 captanti Gd fino al Mese 24</b> rispetto al gruppo IFN beta-1a (0.436 vs 1.282) con una differenza del 66% in favore di fingolimod (rate ratio: 0.340, 95% CI 0.215-0.540; p&lt;0,001). La <b>proporzione di pazienti relapse-free</b> fino al Mese 24 è risultata essere in favore di fingolimod (85.7% e 38.8% nei gruppi fingolimod e IFN beta 1a, rispettivamente, con riduzione del rischio dell'82.2%; <b>hazard ratio (HR)</b> 0.18, 95% CI 0.10-0.32; p&lt;0.001). La <b>qualità di vita</b> è stata valutata sia nei pazienti sia nei loro genitori prima e dopo il periodo di trattamento, utilizzando il questionario PedsQ. L'analisi ha dimostrato a fine studio un miglioramento nei pazienti trattati con fingolimod e un peggioramento in quelli trattati con IFN beta-1a rispetto al basale.</p> <p>Sebbene nei pazienti pediatrici siano stati riportati anche eventi avversi aggiuntivi rispetto a quelli osservati negli adulti (soprattutto neurologici: crisi convulsive, e psichiatrici: ansia e depressione) e nonostante i dati di sicurezza a lungo termine siano limitati, fingolimod è attualmente l'unico farmaco per la SM il cui profilo di sicurezza sia stato studiato in maniera specifica in bambini e adolescenti con diagnosi di SM recidivante-remittente attraverso studi clinici randomizzati controllati. Infine, la somministrazione per via orale una sola volta al giorno può rappresentare un vantaggio in una popolazione particolare come quella pediatrica rispetto a natalizumab o ad altri farmaci utilizzati off-label. Quindi lo schema posologico unico di fingolimod e la sua modalità di somministrazione possono aumentare l'aderenza alla terapia da parte del paziente.</p> <p>Per i motivi di cui sopra, il valore terapeutico aggiunto è considerato importante.</p>		

<b>QUALITA' DELLE PROVE</b>	
<i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>	
<b>ALTA</b>	O
<b>MODERATA</b>	O
<b>BASSA</b>	X
<b>MOLTO BASSA</b>	O
<p><b>Commento:</b></p> <p>La valutazione della qualità delle prove è stata effettuata mediante il metodo GRADE.</p> <p>Le evidenze a sostegno dell'efficacia di fingolimod nel trattamento della SM Recidivante-Remittente ad elevata attività sono contenute nello studio clinico PARADIGM (D2311), uno studio randomizzato controllato di fase 3, di durata flessibile (fino a 2 anni), multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, <i>double-dummy</i>, e controllato con controllo attivo (IFN beta-1a) che ha incluso bambini/adolescenti di età compresa tra 10 e 18 anni affetti da SM remittente recidivante.</p> <p>I principali limiti dello studio consistono in una ripartizione sbilanciata tra i gruppi e nella mancata trasferibilità legata al fatto che la popolazione di pazienti arruolata nello studio D2311, ad uno stadio precoce di malattia, con una gravità basale in termini di EDSS molto bassa e per lo più naïve a trattamento, preclude la possibilità di generalizzare i risultati di efficacia e sicurezza a pazienti pediatrici in uno stadio più avanzato di malattia, più gravi al basale, e con una storia di precedenti trattamenti farmacologici.</p> <p>Inoltre, non è possibile trarre delle conclusioni sul mantenimento dell'efficacia di fingolimod in quanto, poiché lo studio è passato da una durata fissa di 24 mesi ad una durata flessibile "fino a 24 mesi", solo 30 (28.0%) pazienti nel gruppo fingolimod e 19 (17.8%) nel gruppo IFN hanno completato effettivamente 24 mesi di trattamento (nel gruppo fingolimod: 102 (95.3%) pazienti sono stati esposti a <math>\geq 360</math> gg (12 mesi); 74 (69.2%) pazienti a <math>\geq 540</math> gg (18 mesi); 30 (28.0%) pazienti a <math>\geq 720</math> gg (24 mesi).</p> <p>Nel complesso, la qualità delle prove viene considerata bassa.</p>	
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>	
<p><i>Si può attribuire l'innovatività a Gilenya per l'indicazione in domanda, in considerazione del bisogno terapeutico importante, il valore terapeutico aggiunto importante e la qualità delle prove bassa (accettabile in considerazione della prevalenza assimilabile a quella delle malattie rare).</i></p>	

Data: CTS, 6-8 Novembre 2019


Domanda: Fingolimod rispetto a IFN beta 1a per Sclerosi multipla relapsing remitting nei pazienti con alta attività di malattia

Setting: Day Hospital


Bibliografia: Chitnis et al, NEJM 2018; EPAR Gilenya

Certainty assessment							N° di pazienti		Effett		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fingolimod	IFN beta 1a	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		


Annualized Relapse Rate (ARR) conformed (PARADIGMS) (follow up: durata dello studio flessibile (fino a 24 mesi))

1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	nessuno	-/214	-/214	Tasso di rapporti (rate ratio) 0.181 (0.108 a 0.303)	-- per 1000 paziente(i) per years (da -- a --)	 BASSA	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	-----------------------------	---------	-------	-------	--	--	--	---------


Tasso annualizzato del numero di lesioni in T2 nuove o aumentate di volume a 24 mesi (PARADIGMS) (follow up: durata dello studio flessibile (fino a 24 mesi))

2	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	nessuno	-/214	-/214	Tasso di rapporti (rate ratio) 0.474 (0.361 a 0.622)	-- per 1000 paziente(i) per years (da -- a --)	 BASSA	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	-----------------------------	---------	-------	-------	--	--	--	---------

Proporzione di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi (PARADIGMS) (follow up: durata dello studio flessibile (fino a 24 mesi))

3	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	nessuno	214/-	-/214	HR 0.18 (0.10 a 0.32)	-- per 1.000 (da -- a --)	 BASSA	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	-----------------------------	---------	-------	-------	-----------------------	---------------------------	--	---------

Numero di lesioni in T1 captanti Gadolinio a 24 mesi (PARADIGMS) (follow up: durata dello studio flessibile (fino a 24 mesi))

4	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	nessuno	-/214	-/214	Tasso di rapporti (rate ratio) 0.340 (0.215 a 0.540)	-- per 1000 paziente(i) per years (da -- a --)	 BASSA	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	-----------------------------	---------	-------	-------	--	--	--	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations

a. I due gruppi di trattamento sono risultati sbilanciati per le caratteristiche basali status pre-puberale e peso corporeo  $\leq 40$  kg (più pazienti in età pre-puberale sono stati inclusi nel gruppo fingolimod vs IFN [7 vs 3 pazienti] così come anche più pazienti con un peso corporeo  $\leq 40$  kg [9 vs 1 pazienti]).

b. La popolazione di pazienti arruolata nello studio era ad uno stadio precoce di malattia, con una gravità basale in termini di EDSS molto bassa e nella maggior parte dei casi naïve a trattamento, con età  $>12$  anni, con peso corporeo  $>40$  kg e nello stato puberale. Questo preclude la possibilità di generalizzare i risultati di efficacia e sicurezza a pazienti pediatrici in uno stadio più avanzato di malattia, più gravi al basale, con una storia di precedenti trattamenti farmacologici, a pazienti con un'età  $\leq 12$  anni, con un peso corporeo  $\leq 40$  kg e nello stato pre-puberale.

c. Lo studio è passato da una durata fissa di 24 mesi ad una durata flessibile "fino a 24 mesi", solo 30 (28.0%) pazienti nel gruppo fingolimod e 19 (17.8%) nel gruppo IFN hanno completato effettivamente 24 mesi di trattamento (nel gruppo fingolimod: 102 (95.3%) pazienti sono stati esposti a  $\geq 360$  gg (12 mesi); 74 (69.2%) pazienti a  $\geq 540$  gg (18 mesi); 30 (28.0%) pazienti a  $\geq 720$  gg (24 mesi)). Si ritiene comunque che il tasso annualizzato esprima in modo sufficiente il risultato

in alternativa si toglie il commento