



Rekomendacja nr 9/2019

z dnia 13 lutego 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki à 120 mg, we wskazaniu: stwardnienie rozsiane

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki à 120 mg, we wskazaniu: stwardnienie rozsiane.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki à 120 mg, we wskazaniu: stwardnienie rozsiane.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na wynikach jednego badania obserwacyjnego Schimrigk 2006, do którego włączono u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z wynikami badania Schimrigk 2006 po 70 tygodniach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice w porównaniu z początkowymi wartościami w zakresie punktów końcowych dotyczących liczby i wielkości zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd+). Natomiast w zakresie wyników w skali EDSS oraz w teście AI i 9-HPT nie raportowano różnic istotnych statystycznie po 70 tygodniach okresu obserwacji względem wartości początkowej.

Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu Schimrigk 2006 wykazała, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunka, skurcze, nudności) oraz zaczerwienienie skóry.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczącej ocenianej technologii. Odnalezione badanie Schimrigk 2006 jest badaniem jednoramiennym, w którym uczestniczyła nieliczna populacja pacjentów



(10 osób). Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność i niepewność wnioskowania nt. ocenianej technologii.

Warto także podkreślić, na co zwróciła uwagę także Rada Przejrzystości oraz ekspert kliniczny, że aktualnie w Polsce finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” produkt leczniczy Tecfidera, zawierający substancję czynną fumaran dimetylu (DMF). Przy czym należy zaznaczyć, że zgodnie z oceną Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi substancja aktywna produktu Tecfidera – sam DMF – nie jest tym samym co mieszanina fumaranu dimetylu i soli wodorocetylu fumaranu (DMF+MEF) w leku Fumaderm.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fumaderm wskazanie rejestracyjne leku obejmuje leczenie łuszczycy. Natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy stwardnienia rozsianego, a zatem stanowi wskazanie pozarejestracyjne.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają fumaran dimetylu jako opcję terapeutyczną w leczeniu stwardnienia rozsianego. Natomiast nie odnoszą się do formy fumaranu dimetylu – sam DMF czy mieszanina DMF i MEF.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2018 r. sprowadzono 4 opakowania leku Fumaderm, przy czym decyzja o zgodzie na ich refundację jest w trakcie rozpatrywania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki à 120 mg, we wskazaniu: stwardnienie rozsiane, na podstawie art. 39 ust. 3 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.).

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM, ang. multiple sclerosis, MS; ICD-10: G35) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby:

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remmitting MS, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy około 60% 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 około 65% osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępująca.

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

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

Największa zachorowalność na SM odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób, z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Według danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanego przez zespół ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008, chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 tys. osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 40 tys. chorych na SM (dane z 2011 r.).

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w zależności od postaci oraz stopnia zaawansowania choroby, stosowane są m.in. następujące substancje czynne: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, alemtzumab, fingolimod oraz natalizumab.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.123) aktualnie we wskazaniu stwardnienie rozsiane refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego załącznik B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera), peginterferon beta-1a, teryflunomid oraz alemtzumab;
- w ramach programu lekowego załącznik B.46 „ Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”: fingolimod oraz natalizumab;
- w ramach refundacji aptecznej: metyloprednizolon, oksybutynina i tyzanidyna.

Mając na uwadze ocenianą technologię warto zaznaczyć, iż obecnie w Polsce finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” produkt leczniczy Tecfidera, zawierający substancję czynną fumaran dimetylu (DMF).

Ponadto, oprócz refundowanego produktu leczniczego Tecfidera, dopuszczony do obrotu na terenie Polski jest także inny lek zawierający fumaran dimetylu – produkt Skilarence. Podobnie jak Tecfidera, lek Skilarence zawiera tylko DMF, bez dodatkowych soli fumaranu monoetylu (MEF). Jednakże zgodnie z rejestracją, Skilarence wskazany jest w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej. Produkt ten jest aktualnie przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fumaderm (fumaran dimetylu) lek zawiera substancje czynne: fumaran dimetylu (DMF), sól wapniową fumaranu etylu oraz sole magnezową i cynkową wodorofumaranu etylu (inaczej sole MEF). Mechanizm działania leku polega na modulacji profilu wydzielania cytokin poprzez aktywację limfocytów Th2, co prowadzi do redukcji liczby limfocytów obwodowych oraz do zahamowania proliferacji keratynocytów w skórze.

Wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii zgodnie z ChPL Fumaderm obejmuje leczenie średnio ciężkich do ciężkich postaci łuszczycy zwykłej (Psoriasis vulgaris), w przypadku, gdy dotychczas stosowane terapie nie przyniosły oczekiwanych wyników.

Zatem analizowane wskazanie dla leku Fumaderm stanowi wskazanie pozarejestracyjne.

Warto także dodać, że lek złożony z fumaranu dimetylu oraz soli wodoroeptylu fumaranu (DMF-MEF) został zarejestrowany w Niemczech w 1994 r. pod nazwą Fumaderm w leczeniu łuszczycy. Jednak ze względu na żołądkowo-jelitowe działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Fumaderm, dokonano jego dalszej rafinacji do BG-12, który jest preparatem zawierającym tylko fumaran dimetylu DMF w postaci dojelitowej tabletki powlekanej. W 2003 r. firma Biogen nabyła prawa patentowe (z wyłączeniem Niemiec) na dalszy rozwój substancji drugiej generacji BG-12 (BG00012, FAG-21) w leczeniu stwardnienia rozsianego i łuszczycy [Phillips 2013].

Jednym z produktów zawierających sam DMF (BG00012/BG-12) jest lek Tecfidera, zarejestrowany w Europie w 2014 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, który, jak wspomiano wcześniej, jest refundowany w Polsce we wskazaniu stwardnienie rozsiane.

W związku z wnioskiem o europejską rejestrację produktu leczniczego Tecfidera w 2013 r., Komisja Europejska zleciła Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ocenę, czy Tecfidera zawierający fumaran dimetylu (DMF) różni się od leku Fumaderm, który oprócz DMF zawiera także sól wapniową fumaranu etylu oraz sole magnezową i cynkową wodorofumaranu etylu (inaczej sole MEF).

Opierając się na danych jakościowych oraz informacjach o nieklinicznych i klinicznych właściwościach DMF oraz MEF, CHMP uznał, że substancja aktywna produktu Tecfidera – sam DMF – nie jest tym samym co mieszanina DMF-MEF w leku Fumaderm. Zarówno MEF jak i DMF są substancjami czynnymi, ale nie tą samą substancją czynną, mają różne terapeutyczne grupy funkcyjne. Mając na uwadze powyższe, substancja aktywna leku Tecfidera – fumaran dimetylu (DMF), uznana została jako nowa substancja aktywna.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii przeprowadzono na podstawie badania obserwacyjnego:

- Schimrigk 2006 – otwarte, jednoramienne, pilotażowe badanie prospektywne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Fumadermu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią

stwardnienia rozsianego. Spośród 10 pacjentów w wieku od 18 do 55 lat, włączonych do badania, 6 osób ukończyło 70-tygodniowy okres badania. Utrata 4 pacjentów z badania nastąpiła z powodu: ciąży (1), działań niepożądanych (1), compliance (1), lost to follow-up (1).

Jakość badania oceniono według skali NICE na 5/8 pkt.

W ww. badaniu, w zakresie skuteczności, oceniano następujące punkty końcowe:

- liczba i wielkość zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd+);
- wynik w skali EDSS oraz w teście AI i 9-HPT.

Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki badania:

- Strassburger-Krogias 2014 – jednośrodkowe otwarte badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa fumaranów u chorych z pierwotnie postępującą (PPMS) oraz wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Do badania włączono 26 chorych z progresywną postacią SM (w tym 12 z PPMS oraz 14 z SPMS). Średni wiek badanych wynosił 56,6 lat (zakres 36-74 lat). Średni okres obserwacji wynosił 13,2 miesięcy (zakres 6-30 miesięcy).

W badaniu Strassburger-Krogias 2014 oprócz leku Fumaderm, pacjenci mogli stosować także fumaran dimetylu (DMF) 240 g przygotowywany przez farmaceutów (od początku badania lub gdy po zastosowaniu Fumadermu wystąpiły jakiegokolwiek problemy). Spośród badanych, 18 pacjentów rozpoczęło leczenie produktem Fumaderm (69,2%), a 8 osób otrzymało DMF przygotowany w aptece (30,8%).

Z uwagi na brak rozróżnienia poszczególnych wyników odnośnie stosowanej formy leku, wyniki ww. badania przedstawiono jedynie w ramach dodatkowych informacji.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale:

- Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS) – odnosi się do ośmiu obszarów funkcjonalnych: piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, zmysłowego, odbytnicy i pęcherza moczowego, wzrokowego, psychicznego i kategorii „inne”. Ocena dotyczy również zdolności poruszania się. Zakres skali 0-10 (10-najwyższy możliwy wynik). Poprawę oznacza wynik malejący. Minimalnie istotna klinicznie różnica (MICD) wynosi 0,5;
- Test 9 otworów (ang. 9-Hole Peg Test, 9HPT) – pacjent proszony jest o umieszczenie w 9 otworach patyczków, a następnie wyciągnięcie ich w możliwie najkrótszym czasie, korzystając zarówno z ręki dominującej, jak i niedominującej;
- Indeks sprawności chodzenia (ang. ambulation index, AI) – jest to skala 10-stopniowa, służąca do oceny szybkości przejścia przez pacjenta odcinka o długości 7,5 m. Wynik 0 oznacza brak objawów, pacjent w pełni aktywny; wynik 9 – poruszanie ograniczone do wózka inwalidzkiego; niezdolny do samodzielnego przesiadania się.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania Schimrigk 2006 po 70 tygodniach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice po zastosowaniu terapii fumadermem dimetylu w porównaniu z wartościami początkowymi w punktach końcowych związanych ze zmianami radiologicznymi w obrazowaniu MRI:

- liczba i wielkość zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd+)
 - ✓ średnia liczba zmian Gd+ zmniejszyła się z 11,28 (zakres 2-39) na początku próby do 0,28 (zakres 0-1) na końcu 70-tygodniowego badania (wskazano jedynie wartość parametru p-value $p < 0,02$);

- ✓ średni rozmiar zmiany Gd+ zmniejszył się z 244,5 mm³ (zakres 25-649) na początku próby do 2,14 mm³ (zakres 0-9) na końcu 70-tygodniowego badania (wskazano jedynie wartość parametru p-value p<0,018).

W przypadku punktów końcowych odnoszących się do wyników w skali EDSS oraz w teście AI i 9-HPT odnotowane zmiany względem wartości początkowej nie osiągnęły istotności statystycznej.

U 6 pacjentów, którzy ukończyli badanie zaobserwowano brak zmian lub lekką poprawę wyniku w skali EDSS przez cały okres obserwacji. Podobnie w przypadku testu sprawności 9-HPT poprawa następowała od 18. tygodnia do końca badania, tj. 70 tygodnia. Ponadto wykazano poprawę w zakresie sprawności chodzenia AI: mediana początkowa wynosiła 2.0 i wynik ten polepszył się do wartości 1.0 w 18. tygodniu, poprawa ta utrzymała się do 70. tygodnia.

Nawrót choroby wystąpił u dwóch badanych w 18. tygodniu i 46. tygodniu. W obu przypadkach wynik EDSS wzrósł o 0.5. Obaj pacjenci otrzymali dożylnie kortykosteroidy (1000 mg metyloprednisolonu i.v. przez 3 dni), co doprowadziło do całkowitej remisji.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Schimrigk 2006 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunka, skurcze, nudności) oraz zaczerwienienie skóry. Prawie wszyscy pacjenci w początkowej fazie badania doświadczyli zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego, w tym łagodnych (6/7 pacjentów) i umiarkowanych (1/7 pacjentów), jednak dolegliwości te zmniejszały się u wszystkich chorych po 6 tygodniach. W kilku przypadkach konieczne było podanie leków zobojętniających kwas żołądkowy. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych.

Przejściowe podniesienie poziomu enzymów wątrobowych zaobserwowano u 4 pacjentów, ale nie wymagało wycofania się z badania. W trakcie leczenia u jednego chorego na pojedynczej wizycie odnotowano eozynofilię wynoszącą 15% spośród wszystkich leukocytów, która w ciągu kolejnych tygodni zmieniała się w niewielkie podwyższenie (4-6% eozynofiliów).

Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane były zazwyczaj łagodne i przemijające, nie wymagały dalszego leczenia i zmniejszały się w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Dodatkowe informacje o skuteczności i bezpieczeństwie

Zgodnie z wynikami badania Strassburger-Krogias 2014 u 15/26 pacjentów (57,7%) wynik w skali EDSS pozostał bez zmian. U 6/26 pacjentów (23,1%) odnotowano wzrost wyniku EDSS o więcej niż 0,5 punktu, co wskazuje na pogorszenie choroby. Spośród tych 6 osób, u 4 pacjentów wzrost był równy 0,5 punktu, u 1 osoby wzrost wyniósł 1,0 punkt, a u kolejnego chorego nastąpiło pogorszenie nawet o 2,0 punkty. Z kolei obniżenie wyniku EDSS zaobserwowano u 5/26 badanych (19,2%), w tym u 4 chorych poprawa wynosiła 0,5 punktu, a u 1 pacjenta wynik obniżył się o 1,5 punktu.

W trakcie okresu obserwacji 5/26 chorych (19,2%) zgłosiło następujące zdarzenia niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak ból w nadbrzuszu, wymioty, biegunka (4/26, 15,4%); zaczerwienienie skóry i wyciek z nosa (2/26, 7,7%). Ogólnie, stopień zdarzeń niepożądanych był przeważnie łagodny i nie doszło do przerwania leczenia z ich powodu. Nie odnotowano przypadku niewydolności wątroby.

4 z 22 chorych (18,2%) rozpoczynających badanie od leku Fumaderm ze względu na dolegliwości żołądkowo-jelitowe zamieniło go na produkt apteczny DMF, który był przez nich lepiej tolerowany. Niemniej jednak nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie tolerancji tych dwóch preparatów. 1 z 8 pacjentów (12,5%) inicjujących leczenie produktem farmaceutycznym DMF również zgłosił lekkie działania niepożądane. Jak wskazano w badaniu, dwa ww. produkty nie wykazały znaczącej różnicy pod względem bezpieczeństwa (w odniesieniu do wartości laboratoryjnych poziomu leukocytów i limfocytów) lub skuteczności (w zakresie poprawy wyniku w skali EDSS).

Podsumowując, według autorów, pilotażowe badanie wskazuje, że terapia estrami kwasu fumarowego wydaje się być bezpieczna i dobrze tolerowana u pacjentów z progresywnym SM. U ponad 75% pacjentów nie obserwowano dalszego postępu choroby. Konieczne są dalsze badania, aby ocenić szczegółowo potencjał terapeutyczny fumaranów i ich długoterminowe efekty w tej postaci stwardnienia rozsianego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono natępujące komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:

- EMA – komunikat z dnia 23.10.2015 r. dotyczący aktualizacji rekomendacji minimalizacji ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii – PML u leczonych produktem leczniczym Tecfidera. EMA przeanalizowała także przypadki PML, które wystąpiły w związku z dwoma innymi lekami zawierającymi fumaran, Fumaderm i Psorinovo, stosowanymi w leczeniu łuszczycy i dla nich także wydała stosowane zalecenia.

Informacje dotyczące leku Fumaderm:

✓ Informacje dla pacjentów:

Niektórzy pacjenci przyjmujący produkt Fumaderm, którego jedną z substancji aktywnych jest fumaran dimetylu, substancja aktywna leku Tecfidera, mogą mieć utrzymujące się niskie poziomy limfocytów, a zatem mogą być również bardziej zagrożeni PML, jeśli zostali zakażeni wirusem JC. Dlatego też, w związku z dostępnymi doniesieniami o przypadkach PML związanych z Fumadermem, zaleca się monitorowanie poziomu białych krwinek. Fumaderm jest sprzedawany tylko w Niemczech. W przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

✓ Informacje dla pracowników służby zdrowia:

EMA przeanalizowała również przypadki PML, które wystąpiły w związku z dwoma innymi lekami fumaranowymi, Fumaderm i Psorinovo, obydwa stosowane w leczeniu łuszczycy. Przypadki PML wystąpiły również u pacjentów z długotrwałą limfopenią, leczonych tymi lekami, a dla Fumaderm wydano następujące zalecenia:

- Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi; w przypadku wartości wykraczających poza normalny zakres, nie powinno się rozpoczynać leczenia;
 - Podczas leczenia, liczba krwinek powinna być monitorowana co 4 tygodnie; jeśli liczba limfocytów spadnie poniżej $0,7 \times 10^9/l$, dawkę należy zmniejszyć o połowę. Jeśli podczas wizyty kontrolnej po 4 tygodniach liczba limfocytów pozostanie poniżej tej wartości, leczenie należy przerwać. Jeśli leczenie jest kontynuowane pomimo liczby limfocytów poniżej $0,7 \times 10^9/l$, nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia PML;
 - Jeśli liczba limfocytów spadnie poniżej $0,5 \times 10^9/l$, leczenie należy przerwać.
- FDA – komunikat z dnia 25.11.2014 r., w którym opisano przypadek pacjenta ze stwardnieniem rozsianym, który przyjmował produkt Tecfidera i u którego wystąpiło PML. W komunikacie tym wspomniano o 4 innych przypadkach chorych na łuszczycę, u których zdiagnozowano PML, a 3 z nich przyjmowało Fumaderm. Dwie z tych osób poddane były wcześniej terapii immunosupresyjnej, a u pozostałych dwóch utrzymywała się długotrwałe

limfopenia. Jak stanowi komunikat, wpływ fumaranu dimetylu na rozwój PML w tych przypadkach nie jest znany.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących ocenianej technologii. Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa Fumadermu oparto o 1 prospektywne badanie jednoramienne (Schimrigk 2006).

Populacja włączona do badania Schimrigk 2006 była małoliczna (10 pacjentów), w związku z czym wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa Fumadermu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest bardzo ograniczone. Ponadto wnioskowane wskazanie dotyczy stwardnienia rozsianego, natomiast populacja badania Schimrigk 2006 jest zawężona do pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM.

Dodatkowe badanie Strassburger-Krogias 2014 także cechuje się niską liczebnością populacji (26 pacjentów). Ponadto w trakcie badania część pacjentów mogło zamienić lek Fumaderm na fumaran dimetylu produkcji aptecznej. Nie podano szczegółowych wyników z wyszczególnieniem tych dwóch preparatów, a badanie nie było nastawione na ich porównanie, co także stanowi ograniczenie wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku Fumaderm w analizowanym wskazaniu.

Na etapie przeglądu systematycznego zidentyfikowano, że w wysokiej jakości badaniach klinicznych ukierunkowanych na leczenie stwardnienia rozsianego badano sam fumaran dimetylu DMF (głównie produkt leczniczy Tecfidera). Natomiast oceniany produkt leczniczy jest mieszaniną DMF i MEF i zgodnie z oceną Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi nie jest tą samą substancją aktywną, co DMF w produkcie Tecfidera.

Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania i nie umożliwiają pełnej oceny analizowanego produktu leczniczego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych pozwalających w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Aktualnie w Polsce fumaran dimetylu (lek Tecfidera) jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Z danych DGL NFZ wynika, iż w okresie styczeń-wrzesień 2018 r. wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Tecfidera w ocenianym wskazaniu wyniosły 55 056 028,84 PLN (sfinansowano ok. 2 078 opakowań leku Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg, 14 kaps. oraz ok. 27 213 opakowań leku Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg, 56 kaps.). Oszacowany koszt płatnika za opakowanie leku Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg, wynosi odpowiednio dla opakowania zawierającego 14 kaps. ok. 496 PLN oraz dla opakowania 56 kaps. – ok. 1 985 PLN.

Z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w okresie 2016-09.2018 r. sprowadzono łącznie 26 opakowań produktu leczniczego Fumaderm, z czego 22 opakowania leku (à 120 mg 70 tabletek) zrefundowano dla 2 pacjentów chorych na łuszczycę, na łączną kwotę 18 370 PLN netto. Zatem oszacowano, że średnia cena netto za 1 opakowanie (à 120 mg 70 tabletek) leku Fumaderm wynosiła 835 PLN (dane z 2018 roku).

Pozostałe 4 opakowania leku Fumaderm sprowadzono dla 1 pacjenta ze stwardnieniem rozsianym, zaś wydanie decyzji o zgodzie na refundację tych opakowań jest w trakcie postępowania.

Mając na uwadze powyższe oszacowano średni koszt płatnika za 1 mg fumaranu dimetylu dla produktów leczniczych:

- ✓ Tecfidera – 0,1491 PLN;
- ✓ Fumaderm – 0,0994 PLN;

Zakładając wielkość dziennej dobowej dawki (DDD) leku dla fumaranu dimetylu według WHO (0,48 g) koszt płatnika za DDD wyniesie odpowiednio dla leku:

- ✓ Tecfidera – 71,57 PLN;
- ✓ Fumaderm – 47,71 PLN.

Podsumowując, szacunkowy koszt wnioskowanych 4 opakowań produktu Fumaderm (à 120 mg, 100 tabletek) wynosi ok. 4 771 PLN netto.

Ponadto z danych przedstawionych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w ocenianym wskazaniu nie zrefundowano w latach 2016-2018 innych leków.

Ograniczenia analizy

Uwzględniona w powyższym wyliczeniu cena to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki (dane z ostatnich kilku miesięcy), która może różnić się od aktualnie możliwej do uzyskania. Podane ceny nie zawierają marży apteki (marży detalicznej i hurtowej).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z powodu braku dostatecznych informacji odnośnie dawkowania produktu leczniczego Fumaderm w leczeniu stwardnienia rozsianego, a także braku odpowiednich danych dotyczących wielkości populacji docelowej, odstąpiono od przeprowadzenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu stwardnienia rozsianego:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne PTN 2016 (Polska);
- American Academy of Neurology AAN 2018 (USA);

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania);
- European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.ECTRIMS/EAN 2017 (Europa);
- Association of British Neurologists ABN 2015 (Wielka Brytania);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2013 (Kanada).

Wszystkie ww. dokumenty wymieniają fumaran dimetylu jako opcję terapeutyczną, zalecaną do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego. Natomiast rekomendacje nie odnoszą się do formy fumaranu dimetylu – sam DMF czy mieszanina DMF i MEF.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Fumaderm w analizowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.10.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.4142.2018.1.SK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki à 120 mg, we wskazaniu: stwardnienie rozsiane, na podstawie art. 39 ust. 3 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.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Fumaderm (fumaran dimetylu) we wskazaniu: stwardnienie rozsiane.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Fumaderm (fumaran dimetylu) we wskazaniu: stwardnienie rozsiane.
2. „Fumaderm (fumaran dimetylu) kapsułki á 120mg we wskazaniu stwardnienie rozsiane”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.37.2018. Data ukończenia: 30 stycznia 2019 r.