



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>9-HPT</b>            | Test 9 otworów (ang. 9-Hole Peg Test)   |
| <b>AAN</b>              | American Academy of Neurology   |
| <b>ABN</b>              | Association of British Neurologists   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>AHRQ</b>             | Agency for Healthcare Research and Quality  |
| <b>AI</b>               | indeks sprawności chodzenia (ang. ambulation index)   |
| <b>AWMSG</b>            | All Wales Medicines Strategy Group  |
| <b>CADTH</b>            | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  |
| <b>CHMP</b>             | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)         |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CIS</b>              | Klinicznie izolowany zespół (ang. clinically isolated syndrome)   |
| <b>CRD</b>              | Centre for Reviews and Dissemination  |
| <b>DACEHTA</b>          | Danish Centre for Health Technology Assessment  |
| <b>DMA</b>              | Danish Medicines Agency   |
| <b>DMF</b>              | fumaran dimetylu  |
| <b>DMT</b>              | leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy)   |
| <b>ECTRIMS</b>          | European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.                |
| <b>EDSS</b>             | Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale)                       |
| <b>EMA</b>              | European Medicines Agency   |
| <b>FDA</b>              | Food and Drug Administration  |
| <b>FS</b>               | Skale czynności układów (ang. functional systems)   |
| <b>GA</b>               | Octan glatirameru (ang. glatiramer acetate)   |
| <b>GIN</b>              | Guidelines International Network  |
| <b>GKS</b>              | Glikokortykosteroidy  |
| <b>HAS</b>              | Haute Autorité de Santé   |
| <b>i.v.</b>             | dożylnie (ang. intravenous)   |
| <b>IECS</b>             | Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.   |
| <b>IFN</b>              | interferon  |
| <b>IQWiG</b>            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| <b>KCE</b>              | Belgian Health Care Knowledge Centre  |
| <b>Komparator</b>       | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>Lek</b>              | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142) |
| <b>MEF</b>              | Sole wodorocetylu fumaranu  |
| <b>MRI</b>              | Badanie rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging)   |
| <b>MSFC</b>             | Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite)    |
| <b>MSIF</b>             | Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (ang. Multiple Sclerosis International Federation)      |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>NCPE</b>                | National Centre for Pharmacoeconomics   |
| <b>NFZ</b>                 | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>NGC</b>                 | National Guideline Clearinghouse  |
| <b>NHMRC</b>               | National Health and Medical Research Council  |
| <b>NICE</b>                | National Institute for Health and Care Excellence   |
| <b>NZGG</b>                | New Zealand Guidelines Group  |
| <b>PBAC</b>                | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee  |
| <b>PML</b>                 | Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy).   |
| <b>PPMS</b>                | Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)   |
| <b>PRMS</b>                | Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego z rzutami (ang. progressive relapsing multiple sclerosis)   |
| <b>PTAC</b>                | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee  |
| <b>PTN</b>                 | Polskie Towarzystwo Neurologiczne   |
| <b>PTSR</b>                | Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego   |
| <b>RRMS</b>                | Postać rzutowo-remisyjną stwardnienie rozsianego (ang. relapsing-remmitting multiple sclerosis)   |
| <b>s.c.</b>                | podskórnice (ang. subcutaneous)   |
| <b>SD</b>                  | Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)  |
| <b>SIGN</b>                | Scottish Intercollegiate Guidelines Network   |
| <b>SM</b>                  | Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)   |
| <b>SMC</b>                 | Scottish Medicines Consortium   |
| <b>SPMS</b>                | Postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)  |
| <b>Technologia</b>         | 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 |
| <b>URPL</b>                | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |
| <b>Ustawa o refundacji</b> | 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)                               |

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>  | <b>6</b>  |
| 2.1. Korespondencja w sprawie .....  | 6         |
| <b>3. Problem zdrowotny .....</b>  | <b>7</b>  |
| 3.1. Problem zdrowotny.....  | 7         |
| 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....  | 10        |
| <b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>   | <b>11</b> |
| 4.1. Technologia oceniana – opis .....   | 11        |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....                                    | 13        |
| 4.3. Alternatywne technologie .....  | 13        |
| <b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>   | <b>15</b> |
| <b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej .....</b>                                | <b>16</b> |
| 6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego .....   | 16        |
| 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....   | 20        |
| <b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>  | <b>21</b> |
| 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....  | 21        |
| 7.2. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....   | 21        |
| <b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b> <b>29</b>             |           |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....  | 29        |
| 8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ..... | 30        |
| <b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>  | <b>31</b> |
| <b>10. Źródła.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>11. Załączniki.....</b>   | <b>35</b> |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....  | 35        |
| 11.2. Diagram Prisma.....  | 37        |
| 11.3. Technologie aktualnie refundowane we wskazaniu choroba Huntingtona .....   | 38        |

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

|   |  |
|---|--|
| Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)<br>i znak pisma zlecającego | 2018-10-10<br>PLD.46434.4142.2018.1.SK |
|---|--|

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy:

- **Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki á 120 mg,**

we wskazaniu: stwardnienie rozsiane

---

*Typ zlecenia:*

art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

- 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
- 

*Analizowana technologia medyczna:*

- Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki á 120 mg
- 

*Do finansowania we wskazaniu:*

- Stwardnienie rozsiane
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.10.2018 r., znak: PLD.46434.4142.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 15.10.2018 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki á 120 mg

we wskazaniu stwardnienie rozsiane.

Zgodnie z art. 39 ust. 1 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.): „Lek nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niedostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.”

W toku prac nad opracowaniem, pismem z dnia 03.01.2019 r. znak OT.4311.37.2018.AL.7, wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o informację dotyczącą innych produktów leczniczych, dla których wydano zgodę na sprowadzenie w ramach importu docelowego w rozpatrywanym wskazaniu. W odpowiedzi na zapytanie AOTMiT, pismem z dnia 11.01.2019 r. znak PLD.46434.4142.2018.3.SK Minister Zdrowia przekazał dane odnośnie innych produktów leczniczych, dla których w latach 2016-2018 wydano zgodę na sprowadzenie w ramach procedury importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu (stwardnienie rozsiane).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Stwardnienie rozsiane

##### 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). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postaci choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

Źródło: Szczeklik 2014

##### Klasyfikacja

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

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

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 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  $\geq 24$  godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  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: Szczeklik 2014, MSIF <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/> (data dostępu: 25.10.2017); PTSR [http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci\\_sm,104.asp](http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci_sm,104.asp) (data dostępu: 25.10.2017)

##### Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, 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); 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. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych 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 1. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM**

| Nazwa skali   | Opis skali  |
|---|---|
| Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności i Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) <b>EDSS</b> | <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 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) albo 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, a bo 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 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 kilka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w ki ku 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/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p> |
| Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )         | <p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW),</li> <li>badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg)</li> <li>do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).</li> </ol>   |



| Nazwa skali                       | Opis skali |
|-----------------------------------|------------|
| Functional Composite) <b>MSFC</b> |            |

## Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające  $\geq 24$ h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. Evoked Potentials (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana et al.).

Źródło: AOTMiT-OT-4351-9/2015

## Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

## Epidemiologia

Największa zachorowalność 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. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 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.).

Źródło: Szczeklik 2014, raport MSIF: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/> (data dostępu: 25.10.2017); dane MZ: [http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik\\_r\\_22.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf) (data dostępu: 23.10.2017); dane PTRS: [http://www.ptsr.org.pl/pl/sm\\_w\\_liczbach,107.asp](http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp) (data dostępu: 25.10.2017).

## Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia, wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących. Źródło: Szczeklik 2014

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W otrzymanej od prof. Ryglewicz opinii nie wskazano szacowanej wielkości populacji docelowej.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 nie wydano zgód na refundację produktu leczniczego Fumaderm oraz innych produktów leczniczych w rozpatrywanym wskazaniu. Natomiast z danych tych wynika, że w 2018 r. sprowadzono 4 opakowania leku Fumaderm dla 1 pacjenta ze stwardnieniem rozsianym (decyzja o refundację jest w toku).

**Tabela 2. Informacje dotyczące refundacji produktu leczniczego Fumaderm sprowadzanego w ramach importu docelowego we w latach 2016-09.2018**

| Rok  | Wskazanie             | Nazwa produktu leczniczego | Dawka  | Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie | Liczba unikalnych PESEL we wnioskach | Liczba sprowadzonych opakowań | Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto] |
|------|-----------------------|----------------------------|--------|--|--------------------------------------|-------------------------------|---|
| 2016 | łuszczyca             | Fumaderm (70 tabletek)     | 120 mg | 1  | 1                                    | 8                             | 6 680,00                                    |
| 2017 | łuszczyca             | Fumaderm (70 tabletek)     | 120 mg | 2  | 1                                    | 14                            | 11 690,00                                   |
| 2018 | stwardnienie rozsiane | Fumaderm (100 tabletek)    | 120 mg | 0 (w toku)                               | 1                                    | 4                             | 0   |
|      |                       |                            |        |  |                                      | <b>SUMA</b>                   | <b>18 370,00</b>                            |

Z danych MZ wynika, że w przedmiotowym wskazaniu (stwardnienie rozsiane) sprowadzono 17 opakowań produktów zawierających kannabinoidy dla 3 pacjentów.

**Tabela 3. Informacje dotyczące refundacji produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu stwardnienie rozsiane w latach 2016-2018**

| Rok  | Wskazanie             | Nazwa produktu leczniczego        | Dawka            | Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie | Liczba unikalnych PESEL we wnioskach | Liczba sprowadzonych opakowań | Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto] |
|------|-----------------------|-----------------------------------|------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|---|
| 2016 | stwardnienie rozsiane | Bedrocan, cannabis flos, susz, 5g | 22% THC, 1%> CBD | 0  | 1                                    | 6                             | 0   |
| 2016 | stwardnienie rozsiane | Bediol, cannabis flos, susz, 5g   | 6,3% THC, 8% CBD | 0  | 1                                    | 6                             | 0   |
| 2017 | stwardnienie rozsiane | Bediol, cannabis flos, susz, 5g   | 6,3% THC, 8% CBD | 0  | 1                                    | 5                             | 0   |
|      |                       |                                   |                  |  |                                      | <b>SUMA</b>                   | <b>0</b>                                    |

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 4. Charakterystyka ocenianej interwencji

| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b> | Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki à 120 mg<br>Dostępne jest również opakowanie Fumaderm Initial, zawierające 30 mg fumaranu dimetylu   |                              |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--|--|------------------------------|-------------------------|-----------|--|------|------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------------|--------------------------|--|--|------|------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|------------------|------------------------------|--|--|------|------------|-----------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna DDD</b>      | Dla fumaranu dimetylu <sup>1</sup> :<br>Kod ATC: L04AX07<br>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunomodulujące, inne <sup>1</sup><br>DDD: 0,48 g  |                              |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>Substancja czynna</b>                           | fumaran dimetylu (DMF), sól wapniowa fumaranu etylu oraz sole magnezowa i cynkowa wodorofumaranu etylu (inaczej sole MEF)  |                              |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                       | Stwardnienie rozsiane  |                              |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>Wskazania zarejestrowane</b>                    | Leczenie średnio ciężkich do ciężkich postaci łuszczycy zwykłej ( <i>Psoriasis vulgaris</i> ), w przypadku, gdy dotychczas stosowane terapie nie przyniosły oczekiwanych wyników.  |                              |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>Dawkowanie</b>                                  | <p><u>Fumaderm initial</u></p> <p>O ile nie zalecono inaczej, obowiązuje następujące dawkowanie:</p> <p>W celu osiągnięcia optymalnego profilu działania i tolerancji zaleca się stopniowe zwiększanie dawki. W pierwszym tygodniu leczenia stosuje się wieczorem jedną tabletkę dojelitową FUMADERM initial. W drugim tygodniu leczenie stosuje się rano i wieczorem po jednej tabletkę dojelitowej FUMADERM initial. Podczas trzeciego tygodnia leczenia (codzienne podawanie 3x1 tabletki dojelitowej FUMADERM initial) lek stosuje się aż do wyczerpania tabletek w opakowaniu, a następnie kontynuuje się leczenie FUMADERM (początkowo codzienne podawanie 1x1 tabletki dojelitowej FUMADERM wieczorem) zgodnie ze schematem:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Tydzień leczenia</th> <th colspan="3">Dawkowanie<sup>^</sup></th> </tr> <tr> <th>rano</th> <th>w południe</th> <th>wieczorem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Fumaderm</u></p> <p>O ile nie zalecono inaczej, obowiązuje następujące dawkowanie:</p> <p>Zazwyczaj po zwiększającym tolerancję leczeniu wprowadzającym preparatem FUMADERM initial kontynuuje się leczenie w 3. tygodniu stosowania przez wprowadzenie leczenia preparatem FUMADERM. W pierwszym tygodniu leczenia FUMADERM stosuje się wieczorem 1 tabletkę dojelitową FUMADERM. W zależności od indywidualnej tolerancji zwiększa się dawkę FUMADERM o jedną tabletkę dojelitową zgodnie ze schematem:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Tydzień leczenia</th> <th colspan="3">Dawkowanie<sup>^^</sup></th> </tr> <tr> <th>rano</th> <th>w południe</th> <th>wieczorem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Inne zalecane dawkowanie*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Forma</th> <th rowspan="2">Tydzień leczenia</th> <th colspan="3">Dawkowanie (liczba tabletek)</th> </tr> <tr> <th>rano</th> <th>w południe</th> <th>wieczorem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Fumaderm Initial</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Fumaderm Full Strength</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> | Tydzień leczenia             | Dawkowanie <sup>^</sup> |           |  | rano | w południe | wieczorem | 1 | - | - | 1 | 2 | 1 | - | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | Tydzień leczenia | Dawkowanie <sup>^^</sup> |  |  | rano | w południe | wieczorem | 1 | - | - | 1 | 2 | 1 | - | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 5 | 2 | 1 | 2 | 6 | 2 | 2 | 2 | Forma | Tydzień leczenia | Dawkowanie (liczba tabletek) |  |  | rano | w południe | wieczorem | Fumaderm Initial | 1 | 1 | - | - | 2 | 1 | - | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | Fumaderm Full Strength | 4 | 1 | - | - | 5 | 1 | - | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 7 | 2 | 1 | 1 | 8 | 2 | 1 | 2 |
| Tydzień leczenia                                   | Dawkowanie <sup>^</sup>  |                              |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | rano   | w południe                   | wieczorem               |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 1  | -  | -                            | 1                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2  | 1  | -                            | 1                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 3  | 1  | 1                            | 1                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Tydzień leczenia                                   | Dawkowanie <sup>^^</sup>   |                              |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | rano   | w południe                   | wieczorem               |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 1  | -  | -                            | 1                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2  | 1  | -                            | 1                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 3  | 1  | 1                            | 1                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 4  | 1  | 1                            | 2                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5  | 2  | 1                            | 2                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 6  | 2  | 2                            | 2                       |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Forma  | Tydzień leczenia   | Dawkowanie (liczba tabletek) |                         |           |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  |  | rano                         | w południe              | wieczorem |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Fumaderm Initial                                   | 1  | 1                            | -                       | -         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | 2  | 1                            | -                       | 1         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | 3  | 1                            | 1                       | 1         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Fumaderm Full Strength                             | 4  | 1                            | -                       | -         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | 5  | 1                            | -                       | 1         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | 6  | 1                            | 1                       | 1         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | 7  | 2                            | 1                       | 1         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|  | 8  | 2                            | 1                       | 2         |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                  |                          |  |  |      |            |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |                  |                              |  |  |      |            |           |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

<sup>1</sup> zgodnie z informacją opublikowaną na stronie WHO jest to nowy kod ATC przyporządkowany fumaranowi dimetylu, wcześniej był to kod N07XX09

|   | 9   | 2 | 2 | 2 |
|---|---|---|---|---|
| <b>Mechanizm działania</b>                  | Modulacja profilu wydzielania cytokin poprzez aktywację limfocytów Th2, co prowadzi do redukcji liczby limfocytów obwodowych oraz do zahamowania proliferacji keratynocytów w skórze.   |   |   |   |
| <b>Ostrzeżenia</b>                          | <p>Przed leczeniem Fumaderm initial i Fumaderm należy skontrolować morfologię krwi (wraz z rozmazem oraz liczbą płytek krwi). W przypadku stwierdzenia wartości leżących poza normami, nie wolno stosować leczenia Fumadermem. Podczas leczenia leży regularnie kontrolować morfologię krwi (z liczbą leukocytów oraz rozmazem). Po rozpoczęciu leczenia, przez pierwsze 3 miesiące należy kontrolować morfologię krwi co 14 dni. Po tym okresie, przy braku zmian w obrazie krwi wystarczające są comiesięczne badania. Przy silnym spadku ilości leukocytów, w szczególności przy wartościach poniżej 3000/μl, bądź innych patologicznych zmianach w obrazie krwi należy natychmiast przerwać leczenie Fumadermem. Kontrole morfologii krwi są konieczne aż do momentu jej ustabilizowania.</p> <p>Podobnie, przed i w trakcie leczenia należy badać (początkowo, przez 4 tygodnie co 14 dni, następnie co 4 tygodnie) aktywności transaminazy glutaminoszczawiooctanowej, transaminazy glutaminopirogronianowej, gamma glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej, stężenia kreatyniny w osoczu, białka w moczu oraz osad w moczu w celu kontroli ewentualnego działania szkodliwego na wątrobę i nerki. Ponadto należy zachować ostrożności przy schorzeniach hematologicznych. Przy każdym wzroście stężenia kreatyniny poza wartości normy należy przerwać leczenie.</p> <p>Nie należy równocześnie stosować Fumadermu z <u>metotreksatem, retinoidami, psoralenem (furanokumaryna), cyklosporyną, lekami immunosupresyjnymi, cytostatykami</u> i lekami negatywnie oddziałującymi na nerki. Podczas leczenia Fumadermem należy unikać miejscowego stosowania pochodnych kwasu fumarowego, np. pod postacią kremów, maści i/lub kąpieeli, bowiem dodatkowe przezskórne przyjęcie pochodnych kwasu fumarowego z zewnątrz może prowadzić do przekroczenia maksymalnej tolerowanej dawki (zagrożenie zatruciem).</p> |   |   |   |
| <b>Przeciwwskazania</b>                     | <p>Fumaderm initial i Fumaderm nie powinny być stosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przy znanej nadwrażliwości na składniki czynne: fumaran dimetylu; etylofumaran wapnia; etylofumaran magnezu; etylofumaran cynku, bądź inny składnik;</li> <li>– przy ciężkich schorzeniach przewodu pokarmowego takich jak choroba wrzodowa żołądka (<i>ulcus ventriculi</i>) bądź dwunastnicy (<i>ulcus duodeni</i>);</li> <li>– przy ciężkich schorzeniach wątroby i nerek;</li> <li>– z powodu ryzyka związanego z leczeniem (stosunek korzyści do ryzyka) nie stosować w lekkich postaciach łuszczycy zwykłej (<i>Psoriasis vulgaris</i>), takich jak ograniczona postać łuszczycy zwykłej bądź miejscowa postać łuszczycy zwykłej obejmująca mniej niż 10% powierzchni ciała;</li> <li>– z powodu niedostatecznych dowodów klinicznych nie stosować przy łuszczycy krostkowej (<i>Psoriasis pustulosa</i>), pomimo doniesień o pojedynczych przypadkach skuteczności leczenia;</li> <li>– u osób poniżej 18 roku życia;</li> <li>– w ciąży i podczas karmienia piersią.</li> </ul>  |   |   |   |
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b> | W 1994 r. Fumaderm został zarejestrowany w Niemczech – nie posiada dopuszczenia do obrotu w innych krajach Unii Europejskiej. Fumaderm nie jest również zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych.   |   |   |   |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>               | Biogen  |   |   |   |

Źródło: AOTM-DS-431-17-2013, <sup>^</sup>[Gebrauchsinformation Fumaderm initial-20180223.pdf](#), <sup>^^</sup>[Gebrauchsinformation Fumaderm-20180223.pdf](#) (dostęp: 17.01.2019), \* <https://www.guysandstthomas.nhs.uk/resources/patient-information/dermatology/fumaderm-to-treat-psoriasis.pdf> (dostęp: 17.01.2019), <sup>§</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AX07](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AX07) (dostęp 22.01.2019)

### **Komentarz Agencji**

Lek złożony z fumaranu dimetylu oraz soli wodorocetylum fumaranu (DMF-MEF) został zarejestrowany w Niemczech w 1994 r. pod nazwą Fumaderm w leczeniu łuszczycy. 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.

W związku z wnioskiem o europejską rejestrację produktu leczniczego Tecfidera w 2013 r., Komisja Europejska zleciła Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) 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 uznało, że substancją aktywną 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<sup>2</sup>.

Produkt leczniczy Tecfidera jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Ponadto należy zaznaczyć, iż rozpatrywane w ramach niniejszego wniosku wskazanie wykracza poza wskazanie zarejestrowane dla produktu Fumaderm.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Fumaderm (fumaran dimetylu) nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: stwardnienie rozsiane.

Produkt Fumaderm był oceniany przez AOTMiT w 2013 r. w celu zbadania zasadności wydawania zgody na refundację we wskazaniach:

- łuszczyca, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod - [zlecenie nr 245/2013 w BIP AOTMiT](#);
- ciężka oporna na leczenie łuszczyca z tendencją do erytrodermii, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod - [zlecenie nr 246/2013 w BIP AOTMiT](#);
- postać erytrodermiczna rybiej łuski, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod - [zlecenie nr 247/2013 w BIP AOTMiT](#);

## 4.3. Alternatywne technologie

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:

- 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.

Warunki i ceny refundacji dotyczące ww. substancji czynnych podano w rozdziale 11.3. niniejszego opracowania.

Na podstawie pisma MZ z dnia 11.01.2019 r. (znak PLD.46434.4142.2018.3.SK) zawierającego informację dotyczącą refundacji w ramach importu docelowego można przyjąć, że w rozpatrywanym wskazaniu w latach 2016-2018 Minister Zdrowia nie wydawał zgód na refundację innych produktów leczniczych.

**Aktualnie w Polsce dostępny i refundowany w ocenianym wskazaniu jest produkt leczniczy Tecfidera, zawierający sam fumaran dimetylu, kapsułki dojelitowe 120 mg i 240 mg w ramach programu lekowego załącznik B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” .**

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report_en.pdf) (dostęp: 22.01.2019)

Należy dodać, iż oprócz refundowanego produktu leczniczego Tecfidera, dopuszczony do obrotu na terenie RP jest także inny lek zawierający fumaran dimetylu – produkt Skilarence. Podobnie jak Tecfidera, lek Skilarence zawiera sam 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<sup>3</sup>. 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 ([zlecenie nr 5/2019 w BIP AOTMiT](#)).

---

<sup>3</sup> ChPL Skilarence [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx\\_138037\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf) (dostęp: 22.01.2019)

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 eksperta prof. D. Ryglewicz. Stanowisko przedstawiono poniżej.

### **Prof. dr hab. n. med. D. Ryglewicz – Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii:**

*„(...) według mojej wiedzy, że nie ma danych, które popierałyby taką decyzję. Fumaderm, tabl a 120 mg jest lekiem stosowanym w leczeniu łuszczycy. Fumaderm zawiera fumaran dimetylu i fumaran monoetylu. W leczeniu Stwardnienia Rozsianego stosowana jest Tecfidera, która zawiera tylko fumaran dimetylu jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu postaci rzutowo remisyjnej Stwardnienia Rozsianego (SM). Tecfidera jest lekiem refundowanym w ramach Programu Lekowego Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym. Jej skuteczność w leczeniu SM-u została potwierdzona w dużych badaniach klinicznych. Stosowana jest doustnie 2 x dz. w dawce 240 mg. Fumaderm, wg. mojej wiedzy nigdy nie był oceniany w badaniach klinicznych pod kątem leczenia SMu.”*

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

### 6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia stwardnienia rozsianego SM (ang. multiple sclerosis):

- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania;
- 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;
- bazy informacji naukowej Medline via PubMed i the Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 22-23 stycznia 2019 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, odnaleziono 6 dokumentów, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu stwardnienia rozsianego. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach w leczeniu stwardnienia rozsianego zaleca się stosowanie fumaranu dimetylu. Natomiast rekomendacje nie odnoszą się do formy fumaranu dimetylu – sam DMF czy mieszanina DMF i MEF. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
| <p><b>Polskie Towarzystwo Neurologiczne</b></p> <p><b>PTN 2016</b></p> <p><b>(Polska)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy nie zgłosili konfliktów interesów.</i></p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego</u></b></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia SM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu rzutu SM podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy (GKS), jednak brakuje dowodów wskazujących na wpływ steroidów na naturalny przebieg choroby. W leczeniu rzutu za pomocą GKS stosuje się je dożylnie (metyloprednizolon), a w przypadku łagodniejszych rzutów podaje się je doustnie (prednizon lub metyloprednizolon).</li> <li>• W przypadku ciężkich rzutów i braku poprawy po leczeniu za pomocą GKS, można rozważyć zastosowanie plazmaferezy.</li> <li>• W przypadku przeciwwskazań do wdrożenia terapii konwencjonalnej (choroby współistniejące, działania niepożądane, ciąża), można rozważyć leczenie immunoglobulinami w czasie rzutu choroby.</li> </ul> <p><u>Leki pierwszej linii leczenia SM</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leki podawane pozajelitowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN<math>\beta_{1a}</math> podaje się raz w tygodniu j.m. lub 3 razy w tygodniu podskórnice;</li> <li>• IFN<math>\beta_{1b}</math> jest podawany co drugi dzień;</li> <li>• Pegylowana postać IFN<math>\beta_{1a}</math> o długim czasie działania umożliwia rzadsze podawanie leku co 2 tygodnie;</li> <li>• Octan glatirameru (GA) jest podawany s.c. raz dziennie w dawce 20 mg lub 40 mg 3 razy w tygodniu.</li> </ul> </li> </ol> <p>Wymagane jest monitorowanie chorych, zwłaszcza pod kątem występowania reakcji skórnych powstających po licznych iniekcjach. W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFN<math>\beta_{1a}</math> i IFN<math>\beta_{1b}</math> oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to</p> |



należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.

2. Leki podawane doustnie:

- Teryflunomid stosowanych raz/dobę powoduje zmniejszenie częstości rzutów o 31–36% i obniżenie **ryzyka progresji niewydolności ruchowej o 30% w skali roku**.
- **Fumaran dimetylu** charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Lek jest podawany w dawce 240 mg 2 razy/dobę. U pacjentów dochodzi do obniżenia rocznego wskaźnika rzutów o 44–53%, a także skraca się czas do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej progresji stopnia niepełnosprawności. Ponadto udowodniono wpływ leku na zmniejszenie liczby ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinowemu oraz ognisk T2 w mózgowiu.

Teryflunomid i **fumaran dimetylu** są lekami stosowanymi p.o., co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM.

#### Leki drugiej linii leczenia SM

W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. 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, (zmniejsza wskaźnik rzutów choroby o 52% w stosunku do podawanego IFN $\beta_{1a}$  j.m.), fingolimod zaleca się także jako lek pierwszego wyboru u chorych z **agresywną postacią SM**.
- Natalizumab jest podawany i.v. w dawce 300 mg co 4 tygodnie. cechuje się wysoką skutecznością kliniczną. Po leczeniu natalizumabem częstość rzutów w stosunku rocznym zmniejsza się o 68%, a tempo progresji utrwalonej niesprawności — o 42%.
- Alemtuzumab jest też stosowany w praktyce klinicznej jako lek II linii. Lek ten jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy, Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby.
- Mitoksantron, podawany i.v. w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Ze względu na ryzyko zależnego od dawki działania kardi toksycznego nie powinna być ona przekroczona w ciągu całego życia. Podawanie mitoksantronu powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała wymaga szczególnej uwagi i monitorowania. Roczny wskaźnik rzutów u chorych leczonych mitoksantronem zmniejsza się o 60–65%.

#### Wytyczne dotyczące leczenia postaci wtórnie postępującej

Autorzy niniejszych zaleceń rekomendują stosowanie IFN $\beta_{1a}$  i IFN $\beta_{1b}$  IFN $\beta_{1b}$  s.c. oraz mitoksantronu tylko w aktywnej wtórnie postępującej postaci SM. Zawsze należy pamiętać o leczeniu objawowym i rehabilitacji — zarówno w postaci przebiegającej z rzutami, jak i bez rzutów choroby.

#### Wytyczne dotyczące leczenia postaci pierwotnie postępującej

Leczenie rozpoczyna się od podawania miorelaksantów o działaniu ośrodkowym, a w razie ich nieskuteczności należy rozważyć leczenie inwazyjne. Zaleca się leczenie farmakologiczne: baklofenu, tyzanidyny, diazepam, klonazepam, toksyny botulinowej, kannabinooidów.

|   |   |
|---|---|
| <p><b>American Academy of Neurology</b></p> <p><b>AAN 2018</b></p> <p><b>(USA)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy nie zgłosili konfliktów interesów.</i></p> | <p><b><u>Rekomendacja dotyczy stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozszianym DMT (ang. disease-modifying therapy)</u></b></p> <p><b>Leczenie początkowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z MS z wysoką aktywnością choroby, zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu i natalizumabu (poziom B).</li> <li>• Należy rozważyć stosowanie azatiopryny lub kladrybiny u pacjentów z nawracającymi postaciami SM (poziom C)</li> <li>• Można rozważyć leczenie natalizumabem u pacjentów z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom C)</li> <li>• Można rozważyć leczenie ocrelizumabem u pacjentów z postacią pierwotnie postępująca choroby PPMS (ang. primary progressive multiple sclerosis (level B).</li> </ul> <p><b>Leczenie modyfikujące przebieg choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Powinno się rozważyć zmniejszenie dawki lub częstotliwości podawania leków (np.: interferonów, azatiopryny, teryflunomid), w przypadku powtarzających nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (poziom B).</li> <li>• Należy rozważyć stosowanie natalizumabu, fingolimodu, rituxymabu, ocrelizumabu i <b>fumaranu dimetylu</b> (poziom B). Stosowanie fingolimodu i <b>fumaranu dimetylu</b> jest związane z małym ryzykiem rozwoju postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej PML (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy).</li> <li>• U pacjentów stosujących leki t.j: azatioprynę, metotreksat, mykofenolan, cyklofosfamid, fingolimod, teriflunomid, alemtuzumab lub <b>fumaran dimetylu</b>, u których zdiagnozowano nowotwór, należy rozważyć zmianę leczenia (poziom B).</li> </ul> |
| <p><b>NICE 2018</b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>   | <p><b><u>Rekomendacja dotyczy stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozszianym.</u></b></p> <p>Zaleca się stosowanie alemtuzumabu, beta – interferon i octan glatirameru, kladrybiny, <b>fumaranu dimetylu</b>, fingolimodu, natalizumabu, ocrelizumab, teryflunomidu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie <b>fumaranu dimetylu</b>, teryflunomidu jako opcję terapeutyczną leczenia pacjentów w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozszianego (co najmniej dwa rzuty choroby w przeciągu roku) tylko jeśli u pacjenta nie występuje wysoka aktywność lub szybko rozwijająca się ciężka postać choroby.</li> <li>• W przypadku szybko rozwijającej się postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozszianego (co najmniej dwa rzuty choroby w przeciągu roku oraz co najmniej jedna zmiana widoczna w MRI), NICE rekomenduje stosowanie natalizumabu lub kladrybiny.</li> <li>• Fingolimod jest rekomendowany w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozszianego jedynie w przypadkach gdy: pacjenci mają niezmieniony lub podwyższony wskaźnik rzutów lub trwające ostre rzuty w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo leczenia interferonem-beta.</li> <li>• Nie zaleca się stosowania beta – interferon i octan glatirameru.</li> <li>• Alemtuzumab jest zalecany w leczeniu pacjentów w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozszianego,</li> <li>• Zaleca się stosowanie ocrelizumabu w leczeniu pacjentów w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozszianego, jeśli są przeciwwskazania do stosowania alemtuzumabu.</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis.</b></p> <p><b>ECTRIMS/EAN 2017</b></p> <p><b>(Europa)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy zgłosili konflikty interesów.</i></p>   | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć stosowanie interferonu lub octan glatirameru u pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem (CIS, ang. clinically isolated syndrome) z nieprawidłowym obrazem MRI (poziom: silny)</li> <li>Należy rozważyć leczenie modyfikujące przebieg SM u pacjentów z aktywną postacią choroby RRMS definiowaną jako nawroty i/lub aktywność MRI (poziom: silny)</li> <li>U pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjna SM, dostępne są następujące leki: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teriflunomid, <b>fumaran dimetylu</b>, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, ocrelizumab i alemtuzumab, w zależności od charakterystyki pacjentów i współistniejących chorób, nasilenie/aktywność choroby, profil bezpieczeństwa, dostępność leku (poziom: konsensus).</li> <li>U pacjentów z aktywną wtórnie postępującą SM należy rozważyć leczenie <ul style="list-style-type: none"> <li>✓interferonem-1a lub interferonem-1b (poziom: słaby)</li> <li>✓mitoksantronem (poziom: słaby)</li> <li>✓ocrelizumabu i kladrybiny (poziom: słaby)</li> </ul> </li> <li>U pacjentów z pierwotnie postępującą SM należy rozważyć leczenie ocrelizumabem (poziom: słaby)</li> </ul>   |
| <p><b>Association of British Neurologists</b></p> <p><b>ABN 2015</b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: Bayer, Biogen Idec, Genzyme, MerckSerono, Novartis, Pfizer, and Teva within Actelion, Allergan, Baxter Healthcare, Beacon Pharmaceuticals, Biomarin, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Eisai, EyeBrain, Genus Pharma, Glaxosmith Kline, Grifols UK Ltd, Ipsen, Jansen, MedaPharma, Medtronic, Pfizer, UCB, Walters Cluwer and Wisepress. Autorzy zgłosili informacje o konflikcie interesów</i></p> | <p><b><u>Rekomendacja dotyczy stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym</u></b></p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby należy podzielić na dwie kategorii skuteczności:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Leki o umiarkowanej skuteczności (średnia redukcja nawrotu w zakresie 30-50%) – kategoria 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓β-interferony (włącznie z pegylowanym β-interferonem);</li> <li>✓octan glatirameru;</li> <li>✓teryflunomid;</li> <li>✓<b>fumaran dimetylu</b>;</li> <li>✓fingolimod.</li> </ul> </li> <li>Leki o wysokiej skuteczności (średnia redukcja nawrotu znacznie większa niż 50%) – kategoria 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓alemtuzumab;</li> <li>✓natalizumab,</li> </ul> </li> </ol> <p>U pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM, którzy mieli ≤2 rzutów choroby w ciągu dwóch lat, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia preparatami modyfikującymi przebieg choroby. Terapia pacjentów zwykle rozpoczyna się od stosowania leków kategorii 1. Autorzy sugerują, że stosowanie <b>fumaranu dimetylu</b> oraz fingolimodu jest bardziej skuteczne od pozostałych leków z kategorii 1.</p> <p>Do leków zaliczanych do kategorii 2 należą β-interferon, teryflunomid i octan glatirameru, które wydają się być w równym stopniu skuteczne, jednakże są prawdopodobnie mniej skuteczne niż <b>fumaran dimetylu</b> lub fingolimod.</p> <p>U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i/lub wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo leczenia w ciągu ostatniego roku preparatami kategorii 1, rekomenduje się stosowanie leków kategorii 2: alemtuzumabu lub natalizumabu. W przypadku braku skuteczności jednego z leków z pierwszej kategorii wskazane jest raczej podanie innego leku z kategorii 1, biorąc również pod uwagę nieznacznie lepszą skuteczność fingolimodu i <b>fumaranu dimetylu</b>. Zamiana z leku kategorii 1 na lek kategorii 2 jest dozwolona jedynie w przypadku klinicznych objawów wysokoaktywnej postaci RRMS występującej pomimo leczenia.</p> |
| <p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</b></p> <p><b>CADTH 2013</b></p> <p><b>(Kanada)</b></p> <p><i>Źródło finansowania: finanse publiczne. Autorzy nie zgłosili konfliktów interesów.</i></p>  | <p><b><u>Rekomendacja dotyczy stosowania farmakoterapii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne zalecają stosowanie octanu glatirameru lub interferonu beta-1b jako początkowej farmakoterapii u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną.</li> <li>U pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiadają na powyższe leczenie, należy zastosować <b>fumaran dimetylu</b>, fingolimod lub natalizumab.</li> </ul>  |

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 25.05.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fumaderm w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto wyszukiwanie przeprowadzono również pod kątem dostępności rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fumaranu dimetylu. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group, Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowo kluczowe obejmujące nazwę produktu leczniczego Fumaderm. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się bezpośrednio do finansowania przedmiotowego leku.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu: stwardnienie rozsiane, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2019 r. z wykorzystaniem strategii opisanych w rozdz. 11.1 Strategii wyszukiwania publikacji. Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności dowodów naukowych (przeglądy systematyczne, RCT), a w przypadku ich braku brano pod uwagę również badania niższej jakości. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego niniejszej analizy.

**Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do aktualizacji analizy klinicznej**

| Parametr       | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  |
|----------------|--|---|
| Populacja      | Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym  | Populacja niezgodna z kryteriami włączenia  |
| Interwencja    | Fumaderm, fumaran dimetylu (DMF), sole monoetylu fumaranu (MEF)  | Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia.<br>W strategii nie zawężano wyszukiwania do połączenia DMF+MEF. Natomiast na etapie selekcji abstraktów i pełnych publikacji poszukiwano prac, w których wprost podano, że w badaniu zastosowano Fumaderm lub lek złożony z DMF i MEF. Wykluczano publikacje, w których interwencją był sam fumaran dimetylu (BG-12, DMF, lub Tecfidera). |
| Komparatory    | Dowolne  | Brak  |
| Punkty końcowe | Dowolne  | Brak  |
| Typ badań      | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> <p>W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badania obserwacyjne z grupą kontrolną</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>opisy przypadków,</li> <li>listy do redakcji</li> </ul>  |
| Inne kryteria  | Język publikacji: angielski i polski   | Publikacje niespełniające kryteriów włączenia   |

### 7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia:

- **Schmirigk 2006** – otwarte, jednoramienne, pilotażowe badanie prospektywne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Fumadermu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;
- **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.

#### **Komentarz Analityków**

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). Z uwagi na brak rozróżnienia poszczególnych wyników odnośnie stosowanej formy leku, badanie to przedstawiono tylko w ramach dodatkowych informacji.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania Schimrigk 2006.

**Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badania Schimrigk 2006**

| Badanie  | Metodyka   | Populacja  | Punkty końcowe   |
|--|--|--|--|
| <p><b>Schimrigk 2006</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Fumapharm AG</p> | <p>Jednośrodkowe (Szpital św. Józefa przy Uniwersytecie w Bochum, Niemcy), otwarte badanie prospektywne.</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa Fumadernu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 70 tyg., podzielony na 4 fazy: 6 tyg. etap podstawowy (tydzień -6 do 0), następnie 18 tyg. fazy leczenia (tydzień 0-18), 4 tyg. washout (brak leczenia), a potem drugi etap leczenia 48 tyg. (tydzień 23-70).</p> <p><u>Randomizacja:</u> brak</p> <p><u>Interwencja:</u> Fumadern initial® (30 mg fumaranu dimetylu, 67 mg soli wapnia wodorofumaranu etylu, 5 mg soli magnezu wodorofumaranu etylu i 3 mg soli cynku wodorofumaranu etylu) oraz Fumadern forte® (120 mg fumaranu dimetylu, 87 mg soli wapnia wodorofumaranu etylu, 5 mg soli magnezu wodorofumaranu etylu i 3 mg soli cynku wodorofumaranu etylu).</p> <p>Na początku każdego etapu leczenia, dawka leku zwiększana była stopniowo przez 9 tygodni w celu minimalizacji żołądkowo-jelitowych działań ubocznych.</p> <p>Maksymalna dzienna liczba tabletek wynosiła 6 w pierwszej fazie leczenia (720 mg/dzień), a w drugiej fazie leczenia 3 tabletki (360 mg/dzień).</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-55 lat,</li> <li>• postać rzutowo-remisyjna choroby RRMS,</li> <li>• co najmniej 1 nawrót w ciągu ostatniego roku,</li> <li>• co najmniej 1 aktywna zmiana widoczna w badaniu MRI,</li> <li>• EDSS 2.0-6.0</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność infekcji,</li> <li>• przewlekła choroba zapalna inna niż MS,</li> <li>• zaostrzenie choroby,</li> <li>• przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 30 dni,</li> <li>• leczenie immunosupresyjne/immunomodulujące w ostatnich 12 tygodniach.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=10</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u> n=4 (1 ciąża, 1 działania niepożądane, 1 compliance, 1 lost to follow-up)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba i wielkość zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd+),</li> <li>• wynik w skali EDSS oraz w teście AI i 9-HPT,</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul> |

MS – stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis), RRMS – postać rzutowo-remisyjna (ang. relapsing-remmitting MS), EDSS - rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. *Expanded Disability Status Scale*), AI - indeks sprawności chodzenia (ang. *ambulation index*), 9-HPT – test 9 otworów (ang. *9-Hole Peg Test*)

## Opis skal wykorzystanych w badaniu Schimrigk 2006

**Tabela 8. Skale zastosowane w Schimrigk 2006 dla odpowiednich punktów końcowych**

| Nazwa skali/testu   | Opis skali   |
|---|--|
| <p>Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności i Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) <b>EDSS</b></p> | <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, mózdek, 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) albo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> |

| Nazwa skali/testu  | Opis skali   |
|--|--|
|  | <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym opóźnieniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, a bo 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 opóźnienia 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 opóźnieniem 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 opóźnić 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, a bo 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 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/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p> |
| <b>9HPT</b> Test 9 otworów (ang. <i>9-Hole Peg Test</i> )              | 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.   |
| <b>AI</b> Indeks sprawności chodzenia (ang. <i>ambulation index</i> ). | <p>Jest to skala 10-stopniowa, służąca do oceny szybkości przejścia przez pacjenta odcinka o długości 7,5 m</p> <p>0 Brak objawów, pacjent w pełni aktywny;</p> <p>1 Chory chodzi normalnie, ale zgłasza zmęczenie, które przeszkadza w sportowej lub innej wymagającej aktywności;</p> <p>2 Nieprawidłowy chód lub epizodyczny brak równowagi; zaburzenia chodu są zauważane przez rodzinę i przyjaciół; chory jest w stanie chodzić 25 stóp (8 metrów) w 10 sekund lub mniej;</p> <p>3 Chory porusza się samodzielnie; jest w stanie przejść 25 stóp w 20 sekund lub mniej;</p> <p>4 Wymaga jednostronnego wsparcia (laska lub pojedyncza kula) przy chodzeniu; idzie 25 stóp w 20 sekund lub mniej;</p> <p>5 Wymaga obustronnego wsparcia (laski, kule lub chodzik) i idzie 25 stóp w 20 sekund lub mniej; lub wymaga jednostronnego wsparcia, ale potrzebuje więcej niż 20 sekund, aby przejść 25 stóp;</p> <p>6 Wymaga obustronnego wsparcia i więcej niż 20 sekund, aby przejść 25 stóp; może czasami korzystać z wózka inwalidzkiego;</p> <p>7 Chodzenie ograniczone do kilku kroków z dwustronnym wsparciem; niezdolny do przejścia 25 stóp; mogą korzystać</p>  |

| Nazwa skali/testu | Opis skali  |
|-------------------|---|
|                   | z wózka inwalidzkiego przy większości czynności;  |
|                   | 8 Poruszanie ograniczone do wózka inwalidzkiego; zdolny do samodzielnego przesiadania się;    |
|                   | 9 Poruszanie ograniczone do wózka inwalidzkiego; niezdolny do samodzielnego przesiadania się. |

Źródło: AWA nr AOTM-OT-4351-30/2014, <https://www.nationalmssociety.org/> (dostęp 23.01.2019)

### Ocena jakości badań

Ocenę jakości jednoramiennego badania Schimrigk 2006 przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie uzyskało 5/8 punktów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Ocena wiarygodności badania Schimrigk 2006 włączonego do analizy, zgodnie z kryteriami NICE.**

| Oceniane kryterium   | Odpowiedź/Punkty |
|--|------------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?  | NIE (0 pkt)      |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?   | TAK (1 pkt)      |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?   | TAK (1 pkt)      |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?  | TAK (1 pkt)      |
| 5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?   | TAK (1 pkt)      |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?  | NIE (0 pkt)      |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania?   | TAK (1 pkt)      |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? | NIE (0 pkt)      |
| <b>Ocena</b>   | <b>5/8</b>       |

### Wyniki - badanie Schimrigk 2006

#### ➤ Analiza skuteczności

Pośród 10 pacjentów włączonych do badania, 6 osób ukończyło 70-tygodniowy okres badania.

U 6 pacjentów, którzy ukończyli badanie zaobserwowano brak zmian lub lekką poprawę wyniku w skali EDSS przez cały okres obserwacji. Podobnie było 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. Jednakże odnotowane zmiany nie osiągnęły istotności statystycznej (względem wartości początkowej).

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.

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania Schimrigk 2006**

| Punkt końcowy                  | Wartość początkowa | 12. tydzień | 18. tydzień | 22. tydzień | 46. tydzień | 70. tydzień <sup>a</sup> |
|--------------------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|
| EDSS, mediana                  | 2.0                | 2.0         | 1.5         | 1.5         | 1.5         | 1.5                      |
| AI, mediana                    | 2.0                | 2.0         | 1.0         | 1.0         | 1.0         | 1.0                      |
| 9-HPT, prawa ręka, mediana [s] | 22                 | 20          | 20.5        | 17          | 18          | 19                       |



|                               |    |      |      |    |    |    |
|-------------------------------|----|------|------|----|----|----|
| 9-HPT, lewa ręka, mediana [s] | 21 | 20.5 | 20.5 | 18 | 19 | 19 |
|-------------------------------|----|------|------|----|----|----|

AI – indeks sprawności chodzenia (ang. ambulation index); EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. expanded disability status scale); 9-HPT – test 9 otworów (ang. nine-hole peg test); <sup>a</sup>n=6

### ➤ Radiologiczne punkty końcowe – badanie MRI

Odnotowano istotną statystycznie redukcję zmian widocznych w MRI po wzmocnieniu gadolinem: 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 ( $p < 0,02$ ).

Ponadto, wykazano istotną statystycznie poprawę odnośnie wielkości zmian widocznych w MRI po wzmocnieniu gadolinem: początkowy średni rozmiar zmiany Gd+ wynosił 244.5 mm<sup>3</sup> (zakres 25-649), a w 70. tygodniu średnia wielkość wynosiła 2,14 mm<sup>3</sup> (zakres 0-9,  $p < 0,018$ ).

### ➤ Analiza bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunka, skurcze, nudności) oraz zaczerwienienie skóry. Łagodnych (6/7) i umiarkowanych (1/7) zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego doświadczyli prawie wszyscy pacjenci w początkowej fazie badania, jednak dolegliwości te zmniejszyły się u wszystkich po 6 tygodniach. W kilku przypadkach konieczne było podanie leków zobojętniających kwas żołądkowy. Jeden badany 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 zmieniła się w niewielkie podwyższenie (4-6% eozynofiliów).

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

**Tabela 11. Zdarzenia niepożądane na podstawie badania Schimrigk 2006**

| Zdarzenie niepożądane                  | Liczba pacjentów, n=7* |
|--|------------------------|
| Żołądkowo-jelitowe                     | 6                      |
| Zaczerwienienie skóry                  | 5                      |
| Podwyższony poziom enzymów wątrobowych | 4                      |
| Limfopenia                             | 3                      |
| Zawroty głowy                          | 1                      |
| Eozynofilia                            | 1                      |
| Bóle głowy                             | 1                      |
| Nasilone pocenie się                   | 1                      |

\* 4 pacjentów nie ukończyło badania; dane dotyczące 1 pacjentki, która zaszła w ciążę w 46. tygodniu badania włączono do analizy do momentu jej wycofania

## Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

### Badanie Strassburger-Krogias 2014

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa fumaranów w leczeniu progresywnej postaci stwardnienia rozsianego.

Metodyka: Do badania włączano pacjentów między 18 a 80 rokiem życia z pierwotną (PPMS) lub wtórną (SPMS) postacią stwardnienia rozsianego. Pacjenci leczeni byli produktem Fumaderm (mieszanka fumaranów 215 g) lub fumaranem dimetylu DMF przygotowywanym przez farmaceutów (kapsułki 240 g). Leczenie rozpoczynano od leku Fumaderm, który można było zamienić na preparat farmaceutyczny jeśli wystąpiły

komplikacje po zastosowaniu Fumaderm lub gdy było to niezbędne od początku badania. Dawkę Fumadermu lub DMF zwiększano powoli w ciągu 4-6 tygodni.

**Wyniki:** Do badania włączono 26 chorych (13 kobiet) z progresywną postacią SM (12 PPMS, 14 SPMS). Średni wiek badanych wynosił 56,6 lat (zakres 36-74 lat). Spośród badanych, 18 pacjentów rozpoczęło leczenie produktem Fumaderm (69,2%), a 8 osób otrzymało DMF przygotowany w aptece (30,8%). Średni okres obserwacji wynosił 13,2 miesiący (SD= 7,5; zakres 6-30 miesiący).

U 15 pacjentów (57,7%) wynik w skali EDSS pozostał bez zmian. W 6 przypadkach (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 badanych (19,2%): u 4 chorych poprawa wynosiła 0.5 punktu, a u pozostałego pacjenta wynik obniżył się o 1.5 punktu.

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

Czterech 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. Jeden z ośmiu pacjentów (12,5%) inicjujących leczenie produktem farmaceutycznym DMF również zgłosił lekkie działania niepożądane. Ponadto, te dwa produkty nie wykazały znaczącej różnicy pod względem bezpieczeństwa (wartości laboratoryjne leukocytów i limfocytów) lub skuteczności (poprawa wartości EDSS).

#### Wnioski:

Podsumowując, 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.

### **ChPL Skilarence**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Skilarence odnaleziono informacje na temat działań niepożądanych obserwowanych u osób stosujących zarówno lek Skilarence jak i Fumaderm. Ponadto oznaczono te działania, które dodatkowo zgłoszono tylko dla produktu Fumaderm. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono wykaz działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Skilarence w badaniu klinicznym oraz podczas stosowania produktu leczniczego Fumaderm, zawierającego fumaran dimetylu wraz z innymi estrami kwasu fumarowego.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 12. Działania niepożądane na podstawie ChPL Skilarence**

| Klasyfikacja układów i narządów     | Działania niepożądane   | Częstość występowania  |
|-------------------------------------|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Limfopenia<br>Leukopenia<br>Eozynofilia<br>Leukocytoza<br>Ostra białaczka limfatyczna*<br>Nieodwracalna pancytopenia* | Bardzo często<br>Bardzo często<br>Często<br>Często<br>Bardzo rzadko<br>Bardzo rzadko |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Oslabienie apetytu  | Często   |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Ból głowy<br>Parestezje<br>Zawroty głowy*<br>Postępująca wielogniskowa  | Często<br>Często<br>Niezbyt często<br>Nieznana                                       |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | leukoencefalopatia*   |  |
| Zaburzenia naczyniowe                       | Nagle zaczerwienienie   | Bardzo często  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | Biegunka<br>Rozdęcie brzucha*<br>Ból brzucha<br>Nudności<br>Wymioty<br>Niestrawność<br>Zaparcia<br>Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej<br>Wzdęcia | Bardzo często<br>Bardzo często<br>Bardzo często<br>Bardzo często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Często<br>Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | Rumień<br>Uczucie pieczenia skóry<br>Świąd<br>Skórna reakcja alergiczna*  | Często<br>Często<br>Często<br>Rzadko   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych           | Białkomocz*<br>Zaburzenia czynności nerek*<br>Zespół Fanconiego*  | Niezbyt często<br>Nieznana<br>Nieznana   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie<br>Uczucie gorąca<br>Osłabienie   | Często<br>Często<br>Często   |
| Badania diagnostyczne                       | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych<br>Zwiększenie stężenia kreatyniny*  | Często<br>Niezbyt często   |

\* Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone dla produktu leczniczego Fumaderm, zawierającego fumaran dimetylu wraz z innymi estrami kwasu fumarowego.

## **EMA, FDA, URPL**

W dniu 24.01.2019 r. przeprowadzono w Agencji wyszukiwanie na stronach FDA, EMA i URPL w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Fumaderm.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono komunikat EMA 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, które przedstawiono poniżej<sup>4</sup>:

### **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

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/news/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tecfidera> (dostęp 25.01.2019)

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.

Fumaderm jest lekiem o rejestracji krajowej, stosowanym w leczeniu łuszczycy; zawiera substancje czynne fumaran dimetylu i sole wodorofumaranu etylu. Jest sprzedawany tylko w Niemczech.

Podobny komunikat wydała FDA w dniu 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 poddana była wcześniej terapii immunosupresyjnej, a u pozostałych dwóch utrzymywała się długotrwałe limfopenia. Jak stanowi komunikat, wpływ fumaranu dimetylu na rozwój PML w tym przypadkach nie jest znany.

#### Ograniczenia analizy klinicznej

- Brak wysokiej jakości badań klinicznych, w których pacjenci stosowali produkt leczniczy Fumaderm (DMF-MEF);
- Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa Fumadermu oparto o 1 prospektywne badanie jednoramienne Schimrigk 2006;
- W badaniu Schimrigk 2006 uczestniczyło jedynie 10 pacjentów, w związku z czym wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa Fumadermu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest bardzo ograniczone;
- Dodatkowe badanie Strassburger-Krogias 2014 także cechuje się niską liczebnością ( $n=26$ ), 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;
- Na etapie przeglądu abstraktów zidentyfikowano, że w wysokiej jakości badaniach klinicznych ukierunkowanych na leczenie stwardnienia rozsianego badano sam fumaran dimetylu DMF (głównie produkt leczniczy Tecfidera).

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem MZ otrzymano dane dotyczące importu docelowego produktu Fumaderm w ubiegłych latach. Zgodnie z danymi MZ w okresie od 2016 r. do 09.2018 r. sprowadzono łącznie 26 opakowań produktu leczniczego Fumaderm, z czego 22 opakowania leku zrefundowano dla 2 pacjentów chorych na łuszczycę, na łączną kwotę 18 370 PLN netto. Pozostałe 4 opakowania Fumaderm sprowadzono dla 1 pacjenta ze stwardnieniem rozsianym, zaś zgoda na refundację tych opakowań jest w toku.

Dodatkowo z informacji MZ wynika, że średnia cena netto za 1 opakowanie Fumaderm à 70 tabletek wynosiła 835 PLN (dane z ostatniego roku). Szczegóły dotyczące wielkości refundacji leku Fumaderm przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Informacje dotyczące refundacji produktu leczniczego Fumaderm sprowadzanego w ramach importu docelowego we w latach 2016-09.2018**

| Rok         | Wskazanie             | Nazwa produktu leczniczego | Dawka  | Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie | Liczba unikalnych PESEL we wnioskach | Liczba sprowadzonych opakowań | Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto] |
|-------------|-----------------------|----------------------------|--------|--|--------------------------------------|-------------------------------|---|
| 2016        | łuszczycza            | Fumaderm (70 tabletek)     | 120 mg | 1  | 1                                    | 8                             | 6 680,00                                    |
| 2017        | łuszczycza            | Fumaderm (70 tabletek)     | 120 mg | 2  | 1                                    | 14                            | 11 690,00                                   |
| 2018        | stwardnienie rozsiane | Fumaderm (100 tabletek)    | 120 mg | 0 (w toku)                               | 1                                    | 4                             | 0   |
| <b>SUMA</b> |                       |                            |        |  |                                      |                               | <b>18 370,00</b>                            |

Ponadto, pismem MZ z dnia 11.01.2019 r. znak PLD.46434.4142.2018.3.SK, przekazano informacje na temat innych produktów leczniczych, dla których wydano zgodę na refundację w ramach importu docelowego. Z danych MZ wynika, że w przedmiotowym wskazaniu (stwardnienie rozsiane) nie refundowano w latach 2016-2018 innych leków, ale sprowadzono 17 opakowań produktów zawierających kannabinoidy dla 3 pacjentów.

**Tabela 14. Informacje dotyczące refundacji produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu stwardnienie rozsiane w latach 2016-2018**

| Rok         | Wskazanie             | Nazwa produktu leczniczego        | Dawka            | Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie | Liczba unikalnych PESEL we wnioskach | Liczba sprowadzonych opakowań | Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto] |
|-------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|---|
| 2016        | stwardnienie rozsiane | Bedrocan, cannabis flos, susz, 5g | 22% THC, 1%> CBD | 0  | 1                                    | 6                             | 0   |
| 2016        | stwardnienie rozsiane | Bediol, cannabis flos, susz, 5g   | 6,3% THC, 8% CBD | 0  | 1                                    | 6                             | 0   |
| 2017        | stwardnienie rozsiane | Bediol, cannabis flos, susz, 5g   | 6,3% THC, 8% CBD | 0  | 1                                    | 5                             | 0   |
| <b>SUMA</b> |                       |                                   |                  |  |                                      |                               | <b>0</b>                                    |

## 8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Poniżej przedstawiono dane odnoszące się do fumaranu dimetylu (lek Tecfidera), finansowanego w stwardnieniu rozsianym w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

**Tabela 15. Informacje dotyczące refundacji produktu leczniczego refundowanego, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Na podstawie publikowanych danych NFZ za styczeń-wrzesień 2018 r. (komunikat DGL z dnia 05.12.2018)**

| Rok                   | Substancja czynna | Produkt leczniczy                                | Liczba zrefundowanych opakowań | Kwota refundacji | Koszt NFZ za opakowanie | Koszt NFZ za 1 mg (ważony udziałem) |
|-----------------------|-------------------|--|--------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Styczeń-wrzesień 2018 | Fumaran dimetylu  | Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg, 14 kaps. | 2 078,67                       | 1 031 924,35     | 496,4349                | 0,1491                              |
|                       |                   | Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg, 56 kaps. | 27 213,22                      | 54 024 104,49    | 1985,215                |                                     |

Z danych DGL NFZ wynika, iż w okresie styczeń-wrzesień 2018 r. wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Tecfidera w rozpatrywanym wskazaniu wyniosły 55 056 028,84 PLN.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano średni koszt za 1 mg oraz średni koszt dobowej dawki fumaranu dimetylu w produkcie leczniczym Fumaderm. Dodatkowo, w oparciu o dane z komunikatu DGL, przeprowadzono analogiczne obliczenia dla leku Tecfidera. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Koszt ocenianych technologii – oszacowania Agencji**

| Produkt leczniczy  | Koszt płatnika za 1 mg substancji czynnej | Koszt płatnika za dzienną dobową dawkę <sup>#</sup> |
|--|---|---|
| Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg, 14 kaps. oraz 240 mg, 56 kaps. | 0,1491 PLN*                               | 71,57   |
| Fumaderm, 120 mg, 70 tabl.   | 0,0994 PLN**                              | 47,71   |

\* średnia ważona na podstawie danych DGL styczeń-wrzesień 2018; \*\* średnia cena netto opakowania Fumaderm, 120 mg, 70 tabl. wg danych MZ kształtuje się na poziomie 835,00 PLN (pismo znak PLD.46434.4142.2018.1.SK z dnia 10.10.2018). Podane ceny nie zawierają marży apteki (marży detalicznej i hurtowej); <sup>#</sup> DDD dla fumaranu dimetylu wynosi 0,48 g (dane WHO);

Na podstawie informacji od MZ odnośnie średniej ceny netto opakowania Fumaderm 70 tabletek oszacowano, że koszt wnioskowanych 4 opakowań produktu Fumaderm à 120 mg, 100 tabletek wynosi ~4 771 PLN netto.

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.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Pismem z dnia 10.10.2018 r., znak: PLD.46434.4142.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 15.10.2018 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki á 120 mg

we wskazaniu stwardnienie rozsiane.

Zgodnie z art. 39 ust. 1 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.): „Lek nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niedostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.”

W toku prac nad opracowaniem, pismem z dnia 03.01.2019 r. znak OT.4311.37.2018.AL.7, wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o informację dotyczącą innych produktów leczniczych, dla których wydano zgodę na sprowadzenie w ramach importu docelowego w rozpatrywanym wskazaniu. W odpowiedzi na zapytanie AOTMiT, pismem z dnia 11.01.2019 r. znak PLD.46434.4142.2018.3.SK Minister Zdrowia przekazał dane odnośnie innych produktów leczniczych, dla których w latach 2016-2018 wydano zgodę na sprowadzenie w ramach procedury importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu (stwardnienie rozsiane).

Lek złożony z fumaranu dimetylu oraz soli wodorocetylu fumaranu (DMF-MEF) został zarejestrowany w Niemczech w 1994 r. pod nazwą Fumaderm w leczeniu łuszczycy. W wyniku dalszych prac nad lekiem, dokonano jego rafinacji do BG-12, czyli samego fumaranu dimetylu DMF, bez dodatkowych soli.

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.

W toku prac EMA nad rejestracją produktu Tecfidera, Komisja Europejska zleciła Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznać, 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<sup>5</sup>.

**Produkt leczniczy Tecfidera jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.**

**Ponadto należy zaznaczyć, iż rozpatrywane w ramach niniejszego wniosku wskazanie wykracza poza wskazanie zarejestrowane dla produktu Fumaderm, który jest stosowany w leczeniu łuszczycy.**

### 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 przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postaci choroby: rzutowo-remisyjną, pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą oraz pierwotnie postępującą z rzutami.

<sup>5</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report_en.pdf) (dostęp: 22.01.2019)

## Wytyczne kliniczne

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 6 dokumentów, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu stwardnienia rozsianego. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach w leczeniu stwardnienia rozsianego zaleca się stosowanie fumaranu dimetylu. Natomiast rekomendacje nie odnoszą się do formy fumaranu dimetylu – sam DMF czy mieszanina DMF i MEF.

## Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia: jednoramienne, prospektywne badania Schimrigk 2006 oraz Strassburger-Krogias 2014.

W badaniu Strassburger-Krogias 2014 oprócz leku Fumaderm, pacjenci mogli stosować także fumaran dimetylu DMF w dawce 240 g przygotowywany przez farmaceutów (od początku badania lub gdy po zastosowaniu Fumadermu wystąpiły jakiegokolwiek problemy). Z uwagi na brak rozróżnienia poszczególnych wyników odnośnie stosowanej formy leku, badanie to przedstawiono tylko w ramach dodatkowych informacji.

### Wyniki - Schimrigk 2006:

Do badania włączono 10 pacjentów włączonych do badania, z czego 6 osób ukończyło całkowity 70-tygodniowy okres badania.

#### Skuteczność:

- U 6 pacjentów, którzy ukończyli badanie zaobserwowano brak zmian lub lekką poprawę wyniku w skali EDSS przez cały okres obserwacji. Podobnie było 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. Jednakże odnotowane zmiany nie osiągnęły istotności statystycznej (względem wartości początkowej).
- 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.
- Odnotowano istotną statystycznie redukcję zmian widocznych w MRI po wzmocnieniu gadolinem: 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 ( $p < 0,02$ ).
- Ponadto, wykazano istotną statystycznie poprawę odnośnie wielkości zmian widocznych w MRI po wzmocnieniu gadolinem: początkowy średni rozmiar zmiany Gd+ wynosił 244.5 mm<sup>3</sup> (zakres 25-649), a w 70. tygodniu średnia wielkość wynosiła 2,14 mm<sup>3</sup> (zakres 0-9,  $p < 0,018$ ).

#### Bezpieczeństwo:

- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunka, skurcze, nudności) oraz zaczerwienienie skóry. Łagodnych (6/7) i umiarkowanych (1/7) zdarzenia ze strony przewody pokarmowej doświadczyli prawie wszyscy pacjenci w początkowej fazie badania, jednak dolegliwości te zmniejszyły się u wszystkich po 6 tygodniach. W kilku przypadkach konieczne było podanie leków zobojętniających kwas żołądkowy. Jeden badany przerwał leczenie z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych.
- Przejściowe podniesienie poziomu enzymów wątrobowych zaobserwowano u 4 pacjentów, ale nie wymagało to 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 zmieniła się w niewielkie podwyższenie (4-6% eozynofiliów).
- Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane były zazwyczaj łagodne i przemijające, nie wymagały dalszego leczenia i zmniejszyły się w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa – EMA

Stosowanie produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu, w tym m.in. leku Fumaderm, wiąże się z ryzykiem wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii – PML. W związku z tym, EMA i FDA wydały odpowiednie zalecenia dla lekarzy i pacjentów mające na celu minimalizację ryzyka wystąpienia PML.



### **Koszty refundacji**

Z informacji MZ przekazanych pismem z dnia 10.10.2018 r. znak PLD.46434.4142.2018.1.SK szacowany koszt opakowania Fumaderm à 120 mg, 70 tabl. wynosi ~ 835,00 PLN.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano średni koszt za 1 mg oraz średni koszt dobowej dawki fumaranu dimetylu w produkcie leczniczym Fumaderm. Dodatkowo, w oparciu o dane z komunikatu DGL, przeprowadzono analogiczne obliczenia dla leku Tecfidera.

Przy założeniu DDD dla fumaranu dimetylu równej 0,48 g, średni koszt dobowej dawki Fumadermu wynosi ~47,71 PLN, a leku Tecfidera ~71,57 PLN.

Na podstawie informacji od MZ odnośnie średniej ceny netto opakowania Fumaderm 70 tabletek (835,00 PLN) oszacowano, że koszt wnioskowanych 4 opakowań produktu Fumaderm à 120 mg, 100 tabletek wynosi ~4 771 PLN netto (ceny nie zawierają marży hurtowej i detalicznej).

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

### **Opinie ekspertów**

W toku prac nad raportem otrzymano odpowiedź od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz: „(...) *według mojej wiedzy, że nie ma danych, które popierałyby taką decyzję. Fumaderm, tabl a 120 mg jest lekiem stosowanym w leczeniu łuszczycy. Fumaderm zawiera fumaran dimetylu i fumaran monoetylu. W leczeniu Stwardnienia Rozsianego stosowana jest Tecfidera, która zawiera tylko fumaran dimetylu jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu postaci rzutowo remisyjnej Stwardnienia Rozsianego (SM). Tecfidera jest lekiem refundowanym w ramach Programu Lekowego Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym. Jej skuteczność w leczeniu SM-u została potwierdzona w dużych badaniach klinicznych. Stosowana jest doustnie 2 x dz. w dawce 240 mg. Fumaderm, wg. mojej wiedzy nigdy nie był oceniany w badaniach klinicznych pod kątem leczenia SMu.*”

## 10. Źródła

| <b>Rekomendacje kliniczne</b>   |   |
|---|---|
| <b>AAN 2018</b>   | Rae-Grant A. et al., Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 2018;90:777-788. doi:10.1212/WNL.0000000000005347                                     |
| <b>ABN 2015</b>   | Scolding N. et al., Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. <i>Pract. Neurol.</i> 2015;0:1–7. doi:10.1136/practneurol-2015-001139            |
| <b>CADTH 2013</b>   | Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Therapeutic Review vol.1, no. 2c   |
| <b>ECTRIMS/EAN 2017</b>   | Monta ban X., Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis., <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2018, Vol. 24(2) 96–120, DOI: 10.1177/1352458517751049   |
| <b>NICE 2018</b>  | Disease-modifying therapies for multiple sclerosis  |
| <b>PTN 2016</b>   | Losy J., Leczenie stwardnienia rozsianego, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego  |
| <b>Badania kliniczne</b>  |   |
| <b>Schimrigk 2006</b>   | Schimrigk S. et al., Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. <i>European Journal of Neurology</i> 2006, 13: 604–610. doi:10.1111/j.1468-1331.200       |
| <b>Strassburger-Krogias 2014</b>  | Strassburger-Krogias K. et al. Fumarate treatment in progressive forms of multiple sclerosis: first results of a singlecenter observational study. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2014, Vol. 7(5) 232–238. DOI: 10.1177/1756285614544466 |
| <b>Pozostałe publikacje</b>   |   |
| <b>AWA Lemtrada</b>   | Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I- sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo – remisyjnym: AOTMiT-OT-4351-9/2015   |
| <b>AWA Tecfidera</b>  | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego: AOTM-OT-4351-30/2014.  |
| <b>Fumaderm – ulotki dla pacjentów</b>  | Gebrauchsinformation_Fumaderm-20180223.pdf (dostęp: 17.01.2019)<br>Gebrauchsinformation_Fumaderm_initial-20180223.pdf<br>Taking Fumaderm ® to treat psoriasis, NHS Foundation Trust, Leaflet Number 2072/VER3                           |
| <b>ChPL Skilarence</b>  | <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf</a> (dostęp: 22.01.2019)        |
| <b>Phillips 2013</b>  | Phillips J., Fox R., Preparat BG-12 w stwardnieniu rozsianym (BG-12 in multiple sclerosis), <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2013, tom 9, nr 4  |
| <b>Źródła internetowe</b>   |   |
| <a href="http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/">http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/</a> (data dostępu: 25.10.2017);   |   |
| <a href="http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci_sm,104.asp">http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci_sm,104.asp</a> (data dostępu: 25.10.2017)  |   |
| <a href="http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/">http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/</a> (data dostępu: 25.10.2017);   |   |
| <a href="http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf">http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf</a> (data dostępu: 23.10.2017);   |   |
| <a href="http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp">http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp</a> (data dostępu: 25.10.2017).   |   |
| <a href="https://www.guysandstthomas.nhs.uk/resources/patient-information/dermatology/fumaderm-to-treat-psoriasis.pdf">https://www.guysandstthomas.nhs.uk/resources/patient-information/dermatology/fumaderm-to-treat-psoriasis.pdf</a> (dostęp: 17.01.2019), |   |
| <a href="https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L04AX07">https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L04AX07</a> (dostęp 22.01.2019)   |   |
| <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (dostęp: 22.01.2019)                  |   |
| <a href="https://www.ema.europa.eu/news/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tecfidera">https://www.ema.europa.eu/news/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tecfidera</a> (dostęp 25.01.2019)             |   |
| <a href="https://www.nationalmssociety.org/">https://www.nationalmssociety.org/</a> (dostęp 23.01.2019)   |   |

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed. Ostatnie wyszukiwanie 07.01.2019 r.

|     |  |         |
|-----|--|---------|
| #28 | Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR Disseminated Sclerosis[Title/Abstract])) AND (((((((("Fumarates"[Mesh]) OR fumarates[Title/Abstract]) OR ((fumaric[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND esters[Title/Abstract])) OR ((fumarate[Title/Abstract]) AND ester*[Title/Abstract])) OR monoethylfumarate[Title/Abstract]) OR fumaderm[Title/Abstract]) OR (((monoethyl[Title/Abstract]) AND fumarate[Title/Abstract]) AND salts[Title/Abstract])) OR MEF[Title/Abstract] | 337     |
| #27 | Search (((((((("Fumarates"[Mesh]) OR fumarates[Title/Abstract]) OR ((fumaric[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND esters[Title/Abstract])) OR ((fumarate[Title/Abstract]) AND ester*[Title/Abstract])) OR monoethylfumarate[Title/Abstract]) OR fumaderm[Title/Abstract]) OR ((monoethyl[Title/Abstract]) AND fumarate[Title/Abstract]) AND salts[Title/Abstract])) OR MEF[Title/Abstract]   | 7973    |
| #26 | Search MEF[Title/Abstract]   | 3318    |
| #25 | Search ((monoethyl[Title/Abstract]) AND fumarate[Title/Abstract]) AND salts[Title/Abstract]  | 6       |
| #24 | Search salts[Title/Abstract]   | 49278   |
| #16 | Search fumarate[Title/Abstract]  | 8512    |
| #23 | Search monoethyl[Title/Abstract]   | 739     |
| #20 | Search fumaderm[Title/Abstract]  | 49      |
| #19 | Search monoethylfumarate[Title/Abstract]   | 16      |
| #18 | Search (fumarate[Title/Abstract]) AND ester*[Title/Abstract]   | 234     |
| #17 | Search ester*[Title/Abstract]  | 169179  |
| #15 | Search ((fumaric[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND esters[Title/Abstract]   | 281     |
| #14 | Search esters[Title/Abstract]  | 50146   |
| #13 | Search acid[Title/Abstract]  | 1501086 |
| #12 | Search fumaric[Title/Abstract]   | 1468    |
| #11 | Search fumarates[Title/Abstract]   | 264     |
| #10 | Search "Fumarates"[Mesh]   | 4387    |
| #7  | Search (("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR Disseminated Sclerosis[Title/Abstract]  | 75910   |
| #6  | Search Disseminated Sclerosis[Title/Abstract]  | 626     |
| #5  | Search multiple sclerosis[Title/Abstract]  | 68580   |
| #4  | Search "Multiple Sclerosis"[Mesh]  | 54167   |

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE. Ostatnie wyszukiwanie 07.01.2019 r.

|    |  |        |
|----|--|--------|
| 1  | exp multiple sclerosis/                            | 114515 |
| 2  | multiple sclerosis.ab,kw,ti.                       | 103510 |
| 3  | Disseminated Sclerosis.ab,kw,ti.                   | 345    |
| 4  | 1 or 2 or 3  | 125576 |
| 5  | fumarates.ab,kw,ti.                                | 188    |
| 6  | fumaric acid esters.ab,kw,ti.                      | 413    |
| 7  | fumarate ester.ab,kw,ti.                           | 8      |
| 8  | fumaderm.ab,kw,ti.                                 | 106    |
| 9  | monoethyl fumarate salts.ab,kw,ti.                 | 2      |
| 10 | monoethyl fumarate.ab,kw,ti.                       | 23     |
| 11 | exp fumaric acid dimethyl ester/                   | 2963   |
| 12 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11                  | 3393   |
| 13 | 4 and 12   | 2291   |
| 14 | limit 13 to clinical trial                         | 297    |
| 15 | limit 13 to (meta analysis or "systematic review") | 65     |

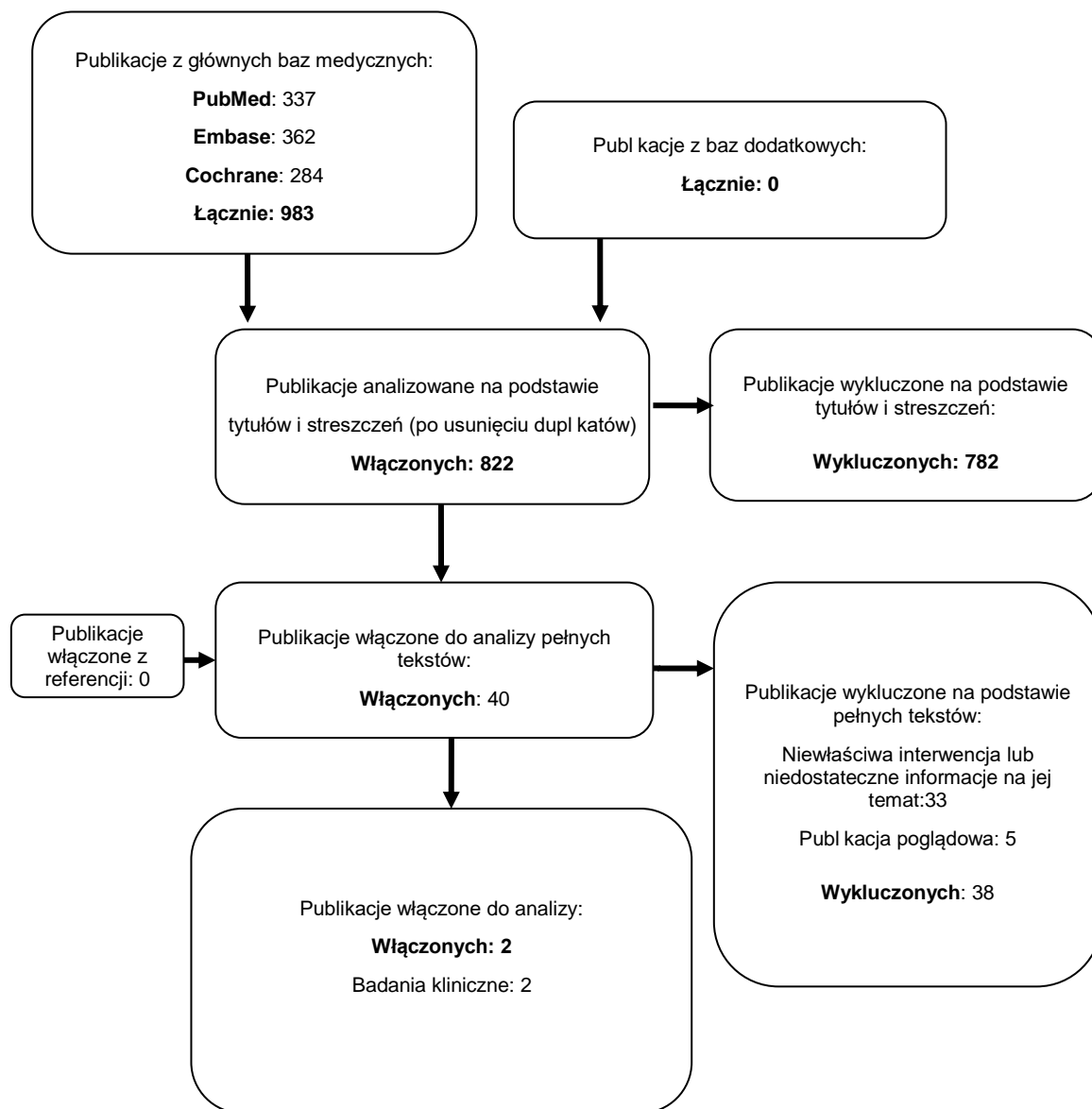
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 07.01.2019 r.

|     |  |      |
|-----|--|------|
| #28 | Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR Disseminated Sclerosis[Title/Abstract])) AND (((((((("Fumarates"[Mesh]) OR fumarates[Title/Abstract]) OR ((fumaric[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND esters[Title/Abstract])) OR ((fumarate[Title/Abstract]) AND ester*[Title/Abstract])) OR monoethylfumarate[Title/Abstract]) OR fumaderm[Title/Abstract]) OR (((monoethyl[Title/Abstract]) AND fumarate[Title/Abstract]) AND salts[Title/Abstract])) OR MEF[Title/Abstract] | 284  |
| #27 | Search (((((((("Fumarates"[Mesh]) OR fumarates[Title/Abstract]) OR ((fumaric[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND esters[Title/Abstract])) OR ((fumarate[Title/Abstract]) AND ester*[Title/Abstract])) OR monoethylfumarate[Title/Abstract]) OR fumaderm[Title/Abstract]) OR ((monoethyl[Title/Abstract]) AND fumarate[Title/Abstract]) AND salts[Title/Abstract])) OR MEF[Title/Abstract]   | 3996 |
| #26 | Search MEF[Title/Abstract]   | 117  |
| #25 | Search ((monoethyl[Title/Abstract]) AND fumarate[Title/Abstract]) AND salts[Title/Abstract]  | 2    |
| #20 | Search fumaderm[Title/Abstract]  | 18   |
| #18 | Search (fumarate[Title/Abstract]) AND ester*[Title/Abstract]   | 234  |
| #17 | Search ester*[Title/Abstract]  | 274  |
| #15 | Search ((fumaric[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND esters[Title/Abstract]   | 274  |
| #11 | Search fumarates[Title/Abstract]   | 3883 |

---

|     |   |      |
|-----|---|------|
| #10 | Search "Fumarates"[Mesh]  | 280  |
| #7  | Search ("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR multiple sclerosis[Title/Abstract] OR Disseminated Sclerosis[Title/Abstract]) | 7354 |
| #6  | Search Disseminated Sclerosis[Title/Abstract]   | 1    |
| #5  | Search multiple sclerosis[Title/Abstract]   | 7353 |
| #4  | Search "Multiple Sclerosis"[Mesh]   | 2824 |

## 11.2. Diagram Prisma



### 11.3. Technologie aktualnie refundowane we wskazaniu choroba Huntingtona

**Tabela 20. Technologie aktualnie refundowane w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. 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)**

| Substancja czynna    | Nazwa, postać, dawka  | Zawartość opakowania                     | Kod EAN       | Grupa limitowa                         | UCZ      | CHB      | WLF      | PO        | WDŚ |
|----------------------|---|--|---------------|--|----------|----------|----------|-----------|-----|
| Alemtuzumabum        | Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg | 1 fiol.                                  | 5909991088156 | 1160.0, Alemtuzumab                    | 32270,40 | 33883,92 | 33883,92 | bezpłatny | 0   |
| Dimethylis fumaras   | Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg                          | 14 kaps.                                 | 0646520415445 | 1145.0, Fumaran dimetylu               | 1216,08  | 1276,88  | 638,87   | bezpłatny | 0   |
| Dimethylis fumaras   | Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg                          | 56 kaps.                                 | 0646520415452 | 1145.0, Fumaran dimetylu               | 4867,56  | 5110,94  | 5110,94  | bezpłatny | 0   |
| Glatirameri acetat   | Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml                      | 28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml) | 5909990017065 | 1061.0, Glatirameri acetat             | 3780,00  | 3969,00  | 2863,35  | bezpłatny | 0   |
| Glatirameri acetat   | Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml                      | 12 amp.-strz.po 1 ml                     | 5909991216382 | 1061.0, Glatirameri acetat             | 3510,00  | 3685,50  | 2454,30  | bezpłatny | 0   |
| Glatirameri acetat   | Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml                       | 28 amp.-strz.                            | 5909991282882 | 1061.0, Glatirameri acetat             | 2727,00  | 2863,35  | 2863,35  | bezpłatny | 0   |
| Glatirameri acetat   | Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml  | 12 amp.-strz.po 1 ml                     | 5909991353926 | 1061.0, Glatirameri acetat             | 2430,00  | 2551,50  | 2454,30  | bezpłatny | 0   |
| Interferonum beta-1a | Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml                    | 4 amp.-strz. + 4 igły                    | 5909990008148 | 1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg | 3402,00  | 3572,10  | 3572,10  | bezpłatny | 0   |
| Interferonum beta-1a | Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml                    | 4 wstrz.                                 | 5909991001407 | 1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg | 3402,00  | 3572,10  | 3572,10  | bezpłatny | 0   |

|                         |  |                       |               |  |         |         |         |           |   |
|-------------------------|--|-----------------------|---------------|--|---------|---------|---------|-----------|---|
| Interferonum beta-1a    | Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml  | 12 amp.-strz.a 0,5 ml | 5909990874934 | 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg | 4004,99 | 4205,24 | 4205,24 | bezpłatny | 0 |
| Interferonum beta-1a    | Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml  | 4 wkł.a 1,5 ml        | 5909990728497 | 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg | 4004,99 | 4205,24 | 4205,24 | bezpłatny | 0 |
| Interferonum beta-1b    | Betaferon, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml | 15 zest.              | 5909990619375 | 1024.5, Interferonum beta 1b           | 2727,00 | 2863,35 | 2863,35 | bezpłatny | 0 |
| Peginterferonum beta-1a | Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg   | 2 amp.-strz.po 0,5 ml | 0646520442274 | 1074.3, Peginterferonum beta-1a        | 3572,10 | 3750,71 | 3750,71 | bezpłatny | 0 |
| Peginterferonum beta-1a | Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg   | 2 wstrz.po 0,5 ml     | 0646520442113 | 1074.3, Peginterferonum beta-1a        | 3572,10 | 3750,71 | 3750,71 | bezpłatny | 0 |
| Peginterferonum beta-1a | Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg   | 2 amp.-strz.po 0,5 ml | 0646520441970 | 1074.3, Peginterferonum beta-1a        | 3572,10 | 3750,71 | 2355,45 | bezpłatny | 0 |
| Peginterferonum beta-1a | Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg   | 2 wstrz.po 0,5 ml     | 0646520437201 | 1074.3, Peginterferonum beta-1a        | 3572,10 | 3750,71 | 2355,45 | bezpłatny | 0 |
| Teriflunomidum          | Aubagio, tabl. powl., 14 mg  | 28 tabl.              | 5909991088170 | 1159.0, Teryflunomid                   | 3160,32 | 3318,34 | 3318,34 | bezpłatny | 0 |

**Tabela 21. Technologie aktualnie finansowane w refundacji aptecznej we wskazaniu: stwardnienie rozsiane. 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)**

| Substancja czynna          | Nazwa postać i dawka  | Zawartość opakowania               | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa   | UCZ   | CHB   | CD    | WLF   | Zakres wskazań objętych refundacją              | PO      | WDŚ   |
|----------------------------|---|------------------------------------|---|--|-------|-------|-------|-------|---|---------|-------|
| Methylprednisolonum        | Meprelon, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg | 1 fiol. + 1 amp.                   | 5909990939220                                 | 82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon | 52,57 | 55,20 | 65,22 | 65,22 | Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego | ryczałt | 3,20  |
| Methylprednisolonum        | Solu-Medrol, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg      | 1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. | 5909990236817                                 | 82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon | 84,49 | 88,71 | 98,73 | 65,22 | Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego | ryczałt | 36,71 |
| Methylprednisolonum        | Solu-Medrol, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg       | 1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. | 5909990236718                                 | 82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon | 35,05 | 36,80 | 43,44 | 32,61 | Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego | ryczałt | 14,03 |
| Oxybutynini hydrochloridum | Uralex/Oxybutynin hydrochloride Accord, tabl., 5 mg   | 30 szt.                            | 5909991035983                                 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina                     | 7,56  | 7,94  | 11,08 | 11,08 | Stwardnienie rozsiane                           | 30%     | 3,32  |
| Oxybutyninum               | Ditropan, tabl., 5 mg   | 30 szt.                            | 5909991304140                                 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina                     | 8,10  | 8,51  | 11,65 | 11,30 | Stwardnienie rozsiane                           | 30%     | 3,74  |
| Oxybutyninum               | Ditropan, tabl., 5 mg   | 30 szt.                            | 5909991290887                                 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina                     | 8,26  | 8,67  | 11,81 | 11,30 | Stwardnienie rozsiane                           | 30%     | 3,90  |
| Oxybutyninum               | Ditropan, tabl., 5 mg   | 30 szt.                            | 5909997013947                                 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina                     | 10,21 | 10,72 | 13,86 | 11,30 | Stwardnienie rozsiane                           | 30%     | 5,95  |



|              |  |                              |               |  |       |       |       |       |                       |     |       |
|--------------|--|------------------------------|---------------|--|-------|-------|-------|-------|-----------------------|-----|-------|
| Oxybutyninum | Ditropan, tabl., 5 mg  | 30 szt.                      | 5909990163519 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina   | 10,91 | 11,46 | 14,60 | 11,30 | Stwardnienie rozsiane | 30% | 6,69  |
| Oxybutyninum | Ditropan, tabl., 5 mg  | 30 szt.                      | 5909991239503 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina   | 8,63  | 9,06  | 12,20 | 11,30 | Stwardnienie rozsiane | 30% | 4,29  |
| Oxybutyninum | Driptane, tabl., 5 mg  | 60 szt.                      | 5909997065892 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina   | 17,77 | 18,66 | 23,68 | 22,60 | Stwardnienie rozsiane | 30% | 7,86  |
| Oxybutyninum | Driptane, tabl., 5 mg  | 60 szt.                      | 5909990783816 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina   | 16,74 | 17,58 | 22,60 | 22,60 | Stwardnienie rozsiane | 30% | 6,78  |
| Oxybutyninum | Uralex, tabl., 5 mg  | 60 tabl.                     | 5909991036034 | 75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina   | 15,55 | 16,33 | 21,35 | 21,35 | Stwardnienie rozsiane | 30% | 6,41  |
| Tizanidinum  | Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990671410 | 144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna | 43,79 | 45,98 | 53,67 | 43,56 | Stwardnienie rozsiane | 30% | 23,18 |
| Tizanidinum  | Tizanor, tabl., 4 mg   | 30 szt.                      | 5909990784486 | 144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna | 21,98 | 23,08 | 29,04 | 29,04 | Stwardnienie rozsiane | 30% | 8,71  |