

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DIMETHYL FUMARATE

***INDICAȚIE: pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent
remisivă***

Data depunerii dosarului

28.02.2025

Numărul dosarului

13285

PUNCTAJ: 100



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DIMETHYL FUMARATE

1.2. DC: Dimetil fumarat Dr. Reddy's 120 mg capsule gastrorezistente; Dimetil fumarat Dr. Reddy's 240 mg capsule gastrorezistente;

1.3 Cod ATC: L04AX07

1.4 Data eliberării APP: Septembrie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL, România

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă gastrorezistentă	capsulă gastrorezistentă
Concentrație	120 mg	240 mg
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. perforate pt. elib. unei unități dozate PVC-PE-PVdC/Al x 14 x 1 caps. gastrorez. (30 luni)	Cutie cu blist. perforate pt. elib. unei unități dozate PVC-PE-PVdC/Al x 56 x 1 caps. gastrorez. (30 luni)

1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. GS1 23234/23.05.2025 și nr. GS1 23233/22.05.2025 :

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. perforate pt. elib. unei unități dozate PVC-PE-PVdC/Al x 14 x 1 caps. gastrorez. (30 luni)	Cutie cu blist. perforate pt. elib. unei unități dozate PVC-PE-PVdC/Al x 56 x 1 caps. gastrorez. (30 luni)
Concentrație	120 mg	240 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	349,30	1.840,17
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	24,95	32,86

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Dimetil fumarat Dr. Reddy's este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă (SMRR).

Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimetil fumarat Dr. Reddy's trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimetil fumarat Dr. Reddy's împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu dimetil fumarat au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea dimetil fumarat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Dozele sunt aceleași la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste.

Există date limitate la copiii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Siguranța și eficacitatea utilizării dimetil fumarat la copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula trebuie înghițită întreagă. Capsula sau conținutul acesteia nu trebuie sfărâmate, divizate, dizolvate, supte sau mestecate, întrucât filmul enteric al microcomprimatelor previne efectele iritante asupra intestinului.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: imunosupresoare, alte imunosupresoare.

Mecanismul prin care dimetil fumarat exercită efecte terapeutice în scleroza multiplă nu este pe deplin înțeles. Studiile preclinice indică faptul că răspunsurile farmacodinamice ale dimetil fumarat par să fie mediate, în principal, prin activarea căii transcripționale a factorului de tip nuclear 2 (derivate eritroidal 2) (Nrf2). S-a constatat că dimetil fumarat este un regulator în sens crescător al genelor antioxidante Nrf2-dependente la pacienți (de exemplu NAD(P)H dehidrogenaza, chinona 1; [NQO1]).

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Deținătorul autorizației de punere pe piață, Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC: *Dimetil fumarat Dr. Reddy's 120 mg capsule gastrorezistente și Dimetil fumarat Dr. Reddy's 240 mg capsule gastrorezistente (DCI DIMETHYL FUMARATE)* pentru indicația terapeutică: „*Dimetil fumarat Dr. Reddy's este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă (SMRR)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9, respectiv „*Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României*”.

În același context amintim că reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Johnson & Johnson Romania SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC: ***Tecfidera 120 mg capsule gastrorezistente și Tecfidera 240 mg capsule gastrorezistente (DCI DIMETHYL FUMARATE)*** pentru indicația terapeutică: „***Tecfidera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă***”, indicație care face obiectul contractului cost-volum încheiat în urma ***deciziei ANMDMR nr. 279/27.09.2019 de includere condiționată în Listă***.

Menționăm că SETS a evaluat dosarul depus pentru medicamentul cu DC: *Dimetil fumarat Dr. Reddy's 120 mg capsule gastrorezistente și Dimetil fumarat Dr. Reddy's 240 mg capsule gastrorezistente (DCI DIMETHYL FUMARATE)* pentru indicația terapeutică: „*Dimetil fumarat Dr. Reddy's este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă*” întrucât aceasta este indicația terapeutică rambursată.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate două studii randomizate, controlate cu placebo, desfășurate în regim dublu-orb, cu durată de 2 ani (studiul DEFINE cu 1.234 pacienți și studiul CONFIRM cu 1.417 pacienți), la pacienți cu SMRR. Pacienții cu forme progresive de SM nu au fost incluși în aceste studii.

Eficacitatea (vezi Tabelul 1) și siguranța au fost demonstrate la pacienți având scoruri cuprinse între 0 și 5 (inclusiv) pe Scala Extinsă a Stării de Incapacitate (Expanded Disability Status Scale, EDSS), care au prezentat cel puțin 1 recădere în anul dinaintea momentului randomizării sau în intervalul de 6 săptămâni înainte de randomizare au fost supuși unei examinări cerebrale prin IRM ce a indicat prezența a cel puțin unei leziuni cu acumulare de gadolinium (Gd+). Studiul CONFIRM a avut un comparator de referință, reprezentat de glatiramer acetat, utilizat în regim orb pentru evaluator (adică, medicul din studiu/investigatorul care evaluează răspunsul la tratamentul de studiu a lucrat în regim orb).

În DEFINE, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 39 de ani, durata bolii 7,0 ani, scorul EDSS 2,0. În plus, 16% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5, 28% au avut ≥2 recăderi în anul precedent și 42% au utilizat anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 36% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd+ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd+ 1,4).

În CONFIRM, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 37 de ani, durata bolii 6,0 ani, scorul EDSS 2,5. În plus, 17% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5, 32% au avut ≥2 recăderi în anul precedent și 30% au utilizat anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 45% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd+ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd+ 2,4).

Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat o reducere semnificativă clinic și statistic în ceea ce privește: obiectivul final principal de evaluare al studiului DEFINE, și anume proporția de pacienți cu recădere la 2 ani și obiectivul final principal de evaluare al studiului CONFIRM, și anume rata anualizată a recăderilor (RAR) la 2 ani.

Tabelul 1: Obiective finale de evaluare clinică și prin IRM pentru studiile DEFINE și CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil fumarat Dr. Reddy's 240 mg de două ori pe zi	Placebo	Dimetil fumarat Dr. Reddy's 240 mg de două ori pe zi	Glatiramer acetat
Obiective finale de evaluare clinică^a					
Nr. pacienți	408	410	363	359	350
Rata anualizată a recăderilor	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Raportul ratelor (ÎI 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporția subiecților cu recăderi	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Raportul de risc (ÎI 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 12 săptămâni	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Raportul de risc (ÎI 95%)		0,62		0,79	0,93

		(0,44, 0,87)		(0,52, 1,19)	(0,63, 1,37)
Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 24 săptămâni	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Raportul de risc (Î 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Obiective finale de evaluare prin IRM^b					
Nr. pacienți	165	152	144	147	161
Numărul mediu (median) al leziunilor T2 noi sau nou intrate în proces de mărire, la 2 ani	16,5 (7,0)	3,2 (1,0) ^{***}	19,9 (11,0)	5,7 (2,0) ^{***}	9,6 (3,0) ^{***}
Raportul mediei leziunilor (Î 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numărul mediu (median) al leziunilor Gd la 2 ani	1,8 (0)	0,1 (0) ^{***}	2,0 (0,0)	0,5 (0,0) ^{***}	0,7 (0,0) ^{**}
Raportul șanselor (Î 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numărul mediu (median) al leziunilor T1 noi hipointense, la 2 ani	5,7 (2,0)	2,0 (1,0) ^{***}	8,1 (4,0)	3,8 (1,0) ^{***}	4,5 (2,0) ^{**}
Raportul mediei leziunilor (Î 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

a - Toate analizele obiectivelor clinice au fost de tipul intenție de tratament; banaliza IRM a utilizat cohorta IRM;

*- valoarea p <0,05; ** - valoarea p <0,01; ***- valoarea p <0,0001; #- nu este semnificativ statistic;

Un studiu de extensie deschis, necontrolat, cu durata de 8 ani (ENDORSE) a înrolat 1.736 pacienți eligibili cu SMRR din studiile pivot (DEFINE și CONFIRM). Obiectivul principal al studiului a fost de a evalua siguranța pe termen lung a dimetil fumarat la pacienții cu SMRR. Dintre cei 1.736 pacienți, aproximativ jumătate (909, 52%) au fost tratați timp de 6 ani sau mai mult. 501 pacienți au fost tratați în mod continuu cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi în toate cele 3 studii și 249 pacienți cărora li s-a administrat anterior placebo în studiile DEFINE și CONFIRM au utilizat tratament cu 240 mg de două ori pe zi în studiul ENDORSE. Pacienții care au utilizat tratament de două ori pe zi în mod continuu au fost tratați timp de până la 12 ani.

În cadrul studiului ENDORSE, mai mult de jumătate din toți pacienții tratați cu Dimetil fumarat Dr. Reddy's 240 mg de două ori pe zi nu au prezentat o recădere. Pentru pacienții tratați în mod continuu de două ori pe zi în toate cele 3 studii, RAR ajustată a fost de 0,187 (Î 95%: 0,156, 0,224) în studiile DEFINE și CONFIRM și 0,141 (Î 95%: 0,119, 0,167) în studiul ENDORSE. Pentru pacienții cărora li s-a administrat anterior placebo, RAR ajustată a scăzut de la 0,330 (Î 95%: 0,266, 0,408) în studiile DEFINE și CONFIRM la 0,149 (Î 95%: 0,116, 0,190) în studiul ENDORSE.

În studiul ENDORSE, majoritatea pacienților (>75%) nu au avut progresie confirmată a dizabilității (măsurată ca progresie susținută a dizabilității pe 6 luni). Rezultatele cumulate din cele trei studii au demonstrat că pacienții

tratați cu dimetil fumarat au avut rate constante și scăzute de progresie confirmată a dizabilității, cu o ușoară creștere a scorurilor medii EDSS în cadrul ENDORSE. Evaluările IRM (până în anul 6, inclusiv 752 pacienți care au fost incluși anterior în cohorta IRM din cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM) au arătat că majoritatea pacienților (aproximativ 90%) nu au prezentat leziuni cu acumulare de Gd. Pe parcursul a 6 ani, numărul mediu anual ajustat de leziuni T2 noi sau noi în creștere și T1 noi a rămas scăzut.

Eficacitatea la pacienții cu nivel înalt de activitate a bolii

În cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM, a fost observat un efect consistent al tratamentului asupra recăderilor într-un subgrup de pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii, în timp ce efectul asupra perioadei de progresie susținută a dizabilității la 3 luni nu a fost stabilit cu exactitate. Pe baza protocoalelor studiilor, nivelul înalt de activitate a bolii a fost definit după cum urmează:

- Pacienți cu 2 sau mai multe recăderi într-un an și cu una sau mai multe leziuni cu acumulare de Gd pe IRM cerebrală (n=42 în DEFINE; n=51 în CONFIRM) sau,
- Pacienți care nu au răspuns la o cură completă și adecvată (cel puțin un an de tratament) cu beta-interferon, având cel puțin 1 recădere sub tratament în anul anterior și cel puțin 9 leziuni T2-hiperintense pe IRM craniană sau cel puțin 1 leziune cu acumulare de Gd sau pacienți care au avut o rată nemodificată sau crescută a recăderilor în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani precedenți (n=177 în DEFINE; n=141 în CONFIRM).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării dimetil fumarat la copii și adolescenți cu SMRR au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ (interferon beta-1a), cu grupuri paralele, efectuat la pacienți cu SMRR și vârste cuprinse între 10 și sub 18 ani. O sută cincizeci de pacienți au fost randomizați fie la dimetil fumarat (240 mg de două ori pe zi pe cale orală), fie la interferon beta-1a (30 μg i.m., o dată pe săptămână) timp de 96 săptămâni. Criteriul final primar de evaluare a fost proporția de pacienți fără leziuni T2-hiperintense noi sau nou apărute în proces de mărire la examenul IRM cerebral din săptămâna 96. Principalul criteriu final secundar de evaluare a fost numărul de leziuni T2-hiperintense noi sau nou apărute în proces de mărire la examenul IRM cerebral din săptămâna 96. Sunt prezentate statistici descriptive, deoarece nu au fost planificate în prealabil ipoteze de confirmare pentru criteriul final primar de evaluare.

Proporția de pacienți din cadrul populației ITT fără leziuni T2 noi sau nou apărute în proces de mărire pe IRM la săptămâna 96, comparativ cu momentul inițial, a fost de 12,8% în grupul cu dimetil fumarat, comparativ cu 2,8% în grupul cu interferon beta-1a. Numărul mediu de leziuni T2 noi sau nou apărute în proces de mărire în săptămâna 96, comparativ cu momentul inițial, ajustat în funcție de numărul de leziuni T2 la momentul inițial și vârstă (populația ITT excluzând pacienții fără măsurători IRM) a fost de 12,4 cu dimetil fumarat și 32,6 cu interferon beta-1a.

Probabilitatea recidivei clinice a fost de 34% în grupul cu dimetil fumarat și de 48% în grupul cu interferon beta-1a, până la sfârșitul perioadei de studiu deschis de 96 săptămâni.

Profilul de siguranță la adolescenți (cu vârste cuprinse între 13 și sub 18 ani) care au utilizat dimetil fumarat a fost în concordanță din punct de vedere calitativ cu cel observat anterior la pacienții adulți.

Profilul de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperemia facială tranzitorie (35%) și reacțiile gastrointestinale (de exemplu diaree (14%), greață (12%), durere abdominală (10%), durere în etajul abdominal superior (10%)). Hiperemia facială tranzitorie și reacțiile gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie și reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea tratamentului au fost hiperemia facială tranzitorie (3%) și reacțiile gastrointestinale (4%).

În cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3 controlate cu placebo și necontrolate, un total de 2.513 de pacienți au primit dimetil fumarat pe perioade de până la 12 ani, cu o expunere globală echivalentă de 11.318 persoane-ani. În total, 1.169 de pacienți au utilizat tratament cu dimetil fumarat timp de cel puțin 5 ani și 426 de pacienți au utilizat tratament cu dimetil fumarat timp de cel puțin 10 ani. Experiența în cadrul studiilor clinice necontrolate sunt concordante cu cele constatate în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse apărute în studiile clinice, studiile privind siguranța post-autorizare și raportările spontane sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate folosind termenii agreeți MedDRA și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Incidența reacțiilor adverse prezentate mai jos este exprimată conform următoarelor categorii:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)
- Foarte rare ($< 1/10.000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categorie de frecvență
Infecții și infestări	Gastroenterită	Frecvente
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)	Cu frecvență necunoscută
	Herpes zoster	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie	Frecvente
	Leucopenie	Frecvente
	Trombocitopenie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
	Dispnee	Cu frecvență necunoscută
	Hipoxie	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Senzație de arsură	Frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie	Foarte frecvente
	Bufeuri	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinoree	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Durere în etajul abdominal superior	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
	Tulburări gastrointestinale	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei	Frecvente
	Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei	Frecvente
	Afecțiune hepatică indusă medicamentos	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
	Eritem	Frecvente
	Alopecie	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de căldură	Frecvente
Investigații diagnostice	Nivel detectabil al cetonei în urină	Foarte frecvente
	Albumină prezentă în urină	Frecvente
	Scădere a numărului celulelor albe sanguine	Frecvente

Descrierea anumitor reacții adverse

Hiperemie facială tranzitorie

În cadrul studiilor controlate cu placebo, incidența hiperemiei faciale tranzitorii (34% comparativ cu 4%) și a bufeurilor (7% comparativ cu 2%) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Hiperemia facială tranzitorie este adeseori descrisă ca hiperemie sau bufeuri, dar poate include și alte reacții (de exemplu, senzație de căldură, înroșire, prurit și senzație de arsură).

Hiperemia facială tranzitorie are tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, majoritatea acestor reacții a fost de severitate ușoară sau moderată. Per total, 3% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza hiperemiei faciale tranzitorii. Manifestări de hiperemie facială tranzitorie gravă, care pot fi caracterizate prin eritem generalizat, erupții cutanate și/sau prurit, au fost observate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat.

Reacții adverse gastrointestinale

Incidența reacțiilor adverse gastrointestinale (de exemplu: diaree [14% comparativ cu 10%], greață [12% comparativ cu 9%], durere în etajul abdominal superior [10% comparativ cu 6%], durere abdominală [9% comparativ cu 4%], vărsături [8% comparativ cu 5%] și dispepsie [5% comparativ cu 3%]) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Reacțiile adverse gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La majoritatea pacienților care au prezentat reacții gastrointestinale, acestea au fost de severitate ușoară sau moderată. Patru procente (4%) dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse gastrointestinale. Reacții gastrointestinale grave, incluzând gastroenterită și gastrită, au fost observate la 1% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat.

Funcție hepatică

Pe baza datelor provenite din studiile controlate cu placebo, majoritatea pacienților care au prezentat creșteri au avut valori ale transaminazelor hepatice <3 ori LSN. Incidența mărită a cazurilor de creștere a transaminazelor hepatice la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu placebo, a fost observată în principal în primele 6 luni de tratament. Creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei cu ≥ 3 ori valoarea LSN au fost observate la 5%, respectiv 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo și la 6%, respectiv 2% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Întreruperile tratamentului din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor hepatice au fost <1% și au fost similare la pacienții tratați cu dimetil fumarat și cei la care s-a

administrat placebo. În cadrul studiilor controlate cu placebo nu au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor ≥ 3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale > 2 ori valoarea LSN.

În experiența de după punerea pe piață, în urma administrării dimetil fumarat au fost raportate creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și cazuri de afecțiune hepatică indusă medicamentos (creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor ≥ 3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale > 2 ori valoarea LSN), care au dispărut la întreruperea tratamentului.

Limfopenie

În studiile controlate cu placebo, majoritatea pacienților ($> 98\%$) au avut valori normale ale limfocitelor înainte de inițierea tratamentului. În urma inițierii tratamentului cu dimetil fumarat, numărul mediu al limfocitelor a scăzut în primul an, apoi s-a stabilizat. În medie, scăderea numărului de limfocite a fost de aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial. Valoarea medie și cea mediană a numărului de limfocite au rămas în limite normale. Situații în care numărul de limfocite a fost $< 0,5 \times 10^9/l$ au fost observate la $< 1\%$ dintre pacienții la care s-a administrat placebo și la 6% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Un nivel al numărului de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$ a fost observat la 1 pacient tratat cu dimetil fumarat și la niciunul dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

În studiile clinice (atât controlate, cât și necontrolate), 41% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut limfopenie (definită în aceste studii ca $< 0,91 \times 10^9/l$). Limfopenie ușoară (număr $\geq 0,8 \times 10^9/l$ și $< 0,91 \times 10^9/l$) a fost observată la 28% dintre pacienți; limfopenie moderată (număr $\geq 0,5 \times 10^9/l$ și $< 0,8 \times 10^9/l$) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 11% dintre pacienți; limfopenie severă (număr $< 0,5 \times 10^9/l$) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 2% dintre pacienți. În grupul cu limfopenie severă, în majoritatea cazurilor, numărul de limfocite a rămas $< 0,5 \times 10^9/l$ în cazul continuării tratamentului.

În plus, într-un studiu necontrolat, prospectiv, după punerea pe piață, în săptămâna 48 de tratament cu dimetil fumarat ($n=185$), numărul de celule T CD4+ a fost moderat (între $\geq 0,2 \times 10^9/l$ și $< 0,4 \times 10^9/l$) sau sever redus ($< 0,2 \times 10^9/l$) la până la 37% sau, respectiv, 6% dintre pacienți, în timp ce numărul de celule T CD8 + a fost mai frecvent redus, cu până la 59% dintre pacienți cu valori $< 0,2 \times 10^9/l$ și 25% dintre pacienți la valori $< 0,1 \times 10^9/l$. În cadrul studiilor clinice controlate și necontrolate, pacienții care au întrerupt tratamentul cu dimetil fumarat cu număr de limfocite sub limita LIN au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

În cazul administrării dimetil fumarat au fost raportate cazuri de infecții cu virusul John Cunningham (JCV) care cauzează LMP. LMP poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe. Într-unul dintre studiile clinice, 1 pacient tratat cu dimetil fumarat a dezvoltat LMP în contextul limfopeniei severe prelungite (număr de limfocite predominant $< 0,5 \times 10^9/l$ timp de 3,5 ani), cu rezultat letal. După punerea pe piață, LMP a apărut și în prezența limfopeniei moderate și ușoare ($> 0,5 \times 10^9/l$ până la $< LNI$, așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local).

În mai multe cazuri de LMP cu determinarea subseturilor de celule T la momentul diagnosticării LMP, numărul de celule T CD8+ a fost găsit scăzut la $<0,1 \times 10^9/l$, în timp ce reducerile numărului de celule T CD4+ au fost variabile (de la $<0,05$ la $0,5 \times 10^9/l$) și corelate mai mult cu severitatea generală a limfopeniei (de la $<0,5 \times 10^9/l$ la $<LNI$). În consecință, raportul CD4+/CD8+ a fost crescut la acești pacienți.

Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP în cazul administrării dimetil fumarat. Cu toate acestea, LMP a apărut și la pacienți cu limfopenie ușoară. În plus, după punerea pe piață, majoritatea cazurilor de LMP a apărut la pacienți >50 de ani.

Infecții cu herpes zoster

Au fost raportate infecții cu herpes zoster în asociere cu dimetil fumarat. În studiul de extensie, pe termen lung, în care 1.736 de pacienți cu scleroză multiplă au fost tratați, aproximativ 5% au prezentat unul sau mai multe evenimente de herpes zoster, dintre care 42% au fost ușoare, 55% au fost moderate și 3% au fost severe. Timpul până la debut de la prima doză de dimetil fumarat a variat între aproximativ 3 luni și 10 ani. Patru pacienți au manifestat evenimente grave, dintre care toate s-au rezolvat. Majoritatea subiecților, inclusiv cei care au prezentat o infecție gravă cu herpes zoster a avut un număr de limfocite peste limita inferioară a valorilor normale. La majoritatea subiecților cu un număr de limfocite sub LNI, limfopenia a fost evaluată ca fiind moderată sau severă. După punerea pe piață, majoritatea cazurilor de infecție cu herpes zoster nu au fost grave și au fost rezolvate cu tratament.

Sunt disponibile date limitate cu privire la numărul absolut de limfocite (NAL) la pacienți cu infecție cu herpes zoster după punerea pe piață. Cu toate acestea, atunci când a fost raportat, majoritatea pacienților au prezentat limfopenie moderată (de la $<0,8 \times 10^9/l$ până la $0,5 \times 10^9/l$) sau severă (de la $<0,5 \times 10^9/l$ până la $0,2 \times 10^9/l$).

Valori anormale ale testelor de laborator

În studiile controlate față de placebo, incidența detectării cetonei în urină (1+ sau mai mare) a fost mai mare la pacienții tratați cu dimetil fumarat (45%) decât la cei la care s-a administrat placebo (10%). Nu au fost observate consecințe clinice nedorite în cadrul studiilor clinice.

Valorile 1,25-dihidroxitaminei D au scăzut la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei la care s-a administrat placebo (valoarea mediană a procentului de scădere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 25% față de 15%, respectiv), iar valorile concentrațiilor hormonului paratiroidian (PTH) au crescut la pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de cei la care s-a administrat placebo (valoarea mediană a procentului de creștere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 29%, față de 15%). Valorile medii pentru ambii parametri au rămas în limite normale.

A fost observată o creștere tranzitorie a numărului mediu de eozinofile în primele 2 luni de tratament.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ, cu durata de 96 săptămâni, copiii și adolescenții cu SMRR (n=7 cu vârste cuprinse între 10 și sub 13 ani și n=71 cu vârste cuprinse între 13 și sub 18 ani) au fost tratați cu

120 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi 240 mg de două ori pe zi pentru restul perioadei de tratament. Profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost similar celui observat anterior la pacienții adulți.

Protocolul studiului clinic la copii și adolescenți a fost diferit de cel al studiilor clinice controlate cu placebo la adulți. Prin urmare, nu poate fi exclusă influența conceperii studiului clinic asupra diferențelor numerice privind evenimentele adverse dintre copii și adolescenți și populația adultă.

Tulburările gastro-intestinale, precum și tulburările respiratorii, toracice și mediastinale și evenimentele adverse de cefalee și dismenoree au fost raportate mai frecvent ($\geq 10\%$) la copii și adolescenți decât la populația adultă. Aceste evenimente adverse au fost raportate în următoarele procente la copii și adolescenți:

- A fost raportată cefalee la 28% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu 36% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.
- Au fost raportate tulburări gastrointestinale la 74% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu 31% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, durerea abdominală și vărsăturile au fost cel mai frecvent raportate la dimetil fumarat.
- Au fost raportate tulburări respiratorii, toracice și mediastinale la 32% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de 11% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, durerea orofaringiană și tusea au fost cel mai frecvent raportate la dimetil fumarat.
- A fost raportată dismenoree la 17% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu 7% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.

În cadrul unui studiu necontrolat, deschis, de mici dimensiuni, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la adolescenți cu SMRR și vârste cuprinse între 13 și 17 ani (120 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi 240 mg de două ori pe zi pentru restul perioadei de tratament; $n=22$), urmat de un studiu de extensie de 96 săptămâni (240 mg de două ori pe zi; $n=20$), profilul de siguranță a fost similar celui observat la pacienții adulți.

PRECIZĂRI SETS PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI DIMETHYL FUMARATE

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, medicamentul cu DCI DIMETHYL FUMARATE este inclus în Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de*

tratament al sclerozei multiple, la **poziția 11**. Pentru această poziție, medicamentul cu DCI DIMETHYL FUMARATE are alocat simbolul „**10” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, conform contractelor cost-volum încheiate.

Conform O.M.S./C.N.A.S nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI DIMETHYL FUMARATE este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ – TRATAMENT IMUNOMODULATOR

I. Definirea afecțiunii:

Terapia imunomodatoare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurențe și remisiuni;
- În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Studiile și publicațiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este inițiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar și în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) și interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea dizabilității, permițând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implicit o calitate bună a vieții.

II. Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

III. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă(1);
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.

(1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice(2);

(2) În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

- sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);

- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

- Imobilizare definitivă la pat (EDSS $\geq$ 8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acestora.
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
- Vârsta sub 2 ani

Acest protocol terapeutic pentru România își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.

Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate

lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;

- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacocinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interșanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod.

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacocinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Întreruperea temporară a tratamentului

În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacocineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;

- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:
 - sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
 - boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.
- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:
 - pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
- Asocierea altor medicamente simptomatice
- Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- Administrarea unui medicament imunosupresor

VI. Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă

DIMETHYL FUMARATE

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată.

Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.
- La pacienții tratați cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei ușoare (număr de limfocite $\geq 0,8 \times 10^9/l$ și sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariția LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienții cu LMP suspectată sau confirmată.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$).
- În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situația în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS nr. 1353/30.07.2022 ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.2,

I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2¹:

“2¹.) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărei medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.*

**) Pct. 2¹ a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.*

Având în vedere depunerea cererii de evaluare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL, faptul că medicamentul cu DCI DIMETHYL FUMARATE (medicamentul de referință cu DC TECFIDERA), pentru care există în derulare un contract cost-volum, și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului (data expirării exclusivității datelor – 02.02.2025), iar genericul acestuia, medicamentul cu DC DIMETIL FUMARAT DR. REDDY'S îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul nr. 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, publicat în M.Of. nr. 471/21.05.2025, prețurile cu amănuntul maximal cu TVA sunt următoarele :

Mărimea ambalajului	TECFIDERA 120 mg - Cutie cu blistere PVC/PE/PVDC- PVC aluminiu x 14 capsule gastrorezistente (4 ani)	TECFIDERA 240 mg - Cutie cu blist. PVC/PE/ PVDC-PVC aluminiu x 56 capsule gastrorezistente (2 ani)
Concentrație	120 mg	240 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	510,70	2.957,28
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	36,47	52,80

Prețurile cu amănuntul maximal cu TVA conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. GS1 23234/23.05.2025 și nr. GS1 23233/22.05.2025 :

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. perforate pt. elib. unei unități dozate PVC-PE-PVdC/Al x 14 x 1 caps. gastrorez. (30 luni)	Cutie cu blist. perforate pt. elib. unei unități dozate PVC-PE-PVdC/Al x 56 x 1 caps. gastrorez. (30 luni)
Concentrație	120 mg	240 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	349,30	1.840,17
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	24,95	32,86

Calculul costurilor terapiei cu DC DIMETIL FUMARAT DR. REDDY'S

Conform RCP:

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Cost terapie anual: $7 \times 24,95 \times 2 + 358 \times 32,86 \times 2 = 23.877,06$ lei

Calculul costurilor terapiei cu DC TECFIDERA

Conform RCP:

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Cost terapie anual: $7 \times 36,47 \times 2 + 358 \times 52,8 \times 2 = 38.315,38$ lei

Tabelul 2: Impact bugetar

	DIMETIL FUMARAT DR. REDDY'S	TECFIDERA
Cost terapie anual	23.877,06 lei	38.315,38 lei
Impact bugetar (%)	-37,68%	

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic (Dimetil fumarat Dr. Reddy's) față de medicamentul de referință (Tecfidera) se constată un **impact bugetar negativ** de **-37,68%** pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	70
TOTAL	70

Notă: Cele 70 de puncte au fost acordate în cazul raportului de evaluare a medicamentului cu **DC: Tecfidera 120 mg capsule gastrorezistente și Tecfidera 240 mg capsule gastrorezistente (DCI Dimethyl fumarate)** pentru indicația terapeutică: „Tecfidera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă”, care face obiectul contractului cost-volum încheiat în urma deciziei ANMDMR nr. 279/27.09.2019 de **includere condiționată** în Listă.

4. CONCLUZIE

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC: Dimetil fumarat Dr. Reddy's 120 mg capsule gastrorezistente și Dimetil fumarat Dr. Reddy's 240 mg capsule gastrorezistente (DCI DIMETHYL FUMARATE)** pentru indicația terapeutică: „Dimetil fumarat Dr. Reddy's este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă”, întrunește **punctajul de includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI DIMETHYL FUMARATE din HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 11 în cadrul Sublistei C, Secțiunea C2, P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.

Referințe bibliografice:

1. RCP Tecfidera (Tecfidera, INN-dimethyl fumarate)
2. RCP Dimetil fumarat Dr. Reddy's (RCP_15605_23.09.24.pdf)
3. EPAR Tecfidera (Tecfidera, common name-dimethyl fumarate)

Raport finalizat în data de: 29.05.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU