MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DIMETYL FUMARATE

INDICAŢIA: tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă

Data depunerii dosarului	12.04.2018
Număr dosar	24103

PUNCTAJ: 70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dimethyl fumarate
1.2. DC: Tecfidera capsule gastrorezistente 120, 240 mg
1.3 Cod ATC: N07XX09
1.4. Data eliberării APP: 30 ianuarie 2014
1.5. Deținătorul APP: BIOGEN IDEC LTD INNOVATION HOUSE MAREA BRITANIE-reprezentată prin Johnson & Johnson Romania S.R.L.
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule gastrorezistente
Concentraţia	120 MG, 240 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PE/PVDC-PVC aluminiu x 14 caps. gastrorez Cutie cu blist. PVC/PE/PVDC-PVC aluminiu x 56 caps. gastrorez

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Tecfidera 120 mg Tecfidera 240 mg	630,29 lei 4.041,10 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică **Tecfidera 120 mg** **Tecfidera 240 mg**	45.02 RON/UT 72.16 RON/UT

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tecfidera capsule gastrorezistente 120, 240 mg:

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă (a se consulta pct. 5.1 pentru informații importante cu privire la grupele de pacienți pentru care eficacitatea a fost stabilită)	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	Tratament cronic

- Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Tecfidera 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 Tecfidera 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

Siguranța și eficacitatea utilizării Tecfidera la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date relevante privind utilizarea Tecfidera la copiii cu vârsta sub 10 ani, pentru tratamentul sclerozei multiple recurent-remisivă.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Tecfidera DCI Dimetil fumarat a fost evaluată de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 7 mai 2014.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Dimetyl fumarate în indicația: ,,tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă ''a fost considerat **important.** TECFIDERA deține autorizația de punere pe piață pentru tratamentul adulților cu formele recurent remisive ale sclerozei multiple (SMRR).

În absența unui studiu de superioritate versus un tratament activ, TECFIDERA nu aduce nicio îmbunătățire a beneficiului clinic medical oferit (ASMR V, îmbunătățire inexistentă) în gestionarea sclerozei multiple forma recurent remisivă. Comisia de Transparență recunoaște importanța punerii la dispoziție a unui medicament cu administrare pe cale orală, suplimentar tratamentului de fond al sclerozei multiple recurent remisive.

Date clinice

Două studii, **DEFINE, 1.234 pacienți și CONFIRM, 1.417 pacienți**, au comparat dimetil fumaratul cu placebo timp de doi ani, la pacienți diagnosticați cu SMRR. Dimetil fumaratul 240 mg x 2/zi a redus riscul de recădere în comparație cu placebo:

- procentajul estimat de pacienți cu recăderi (criteriu principal) a fost de 27% în grupul tratat cu dimetil fumaratul versus 46% în grupul căruia i s-a administrat placebo [HR: 0,51; IÎ 95% (0,40 - 0,66)], în studiul DEFINE;

- rata anualizată a recăderilor (criteriu principal) a fost de 0,22 [IÎ 95 % (0,18 - 0,28)] în grupul tratat cu dimetil fumarat versus 0,40 [IÎ 95 % (0,33 - 0,49)] în grupul căruia i s-a administrat placebo (p < 0,02), în studiul CONFIRM.

În aceste două studii, efectele sale versus placebo asupra progresiei dizabilității au fost eterogene. Analiza cumulată a studiilor a permis observarea unei scăderi a riscului de progresie a dizabilității confirmate la 3 luni și la 6 luni.

Studiul CONFIRM cuprinde un braț de validare activ tratat cu acetat de glatiramer. În cadrul unei comparații realizate ulterior, nu s-a observat nicio diferență de eficacitate între dimetil fumarat 240 mg x 2/zi și acetatul de glatiramer în ceea ce privește rata anualizată a recăderilor și riscului de progresie a dizabilității.

Eficacitatea dimetil fumaratului 240 mg x 2/zi a fost comparată indirect cu cea a celorlalte imunomodulatoare indicate în tratamentul SMRR în cadrul unei meta-analize în rețea. În total, 27 studii au fost incluse, în principal versus placebo (18 studii versus placebo și 9 studii de comparație directă între tratamente active).

Eficacitatea dimetil fumaratului în ceea ce privește rata anualizată a recăderilor a fost superioară celei a placebo, interferonilor beta-1a și beta-1b, a acetatului de glatiramer și a teriflunomidei. Nu s-a observat nicio diferență între dimetil fumarat și celelalte tratamente în ceea ce privește riscul de progresie a dizabilității.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu dimetil fumarat în studiile clinice au fost bufeuri congestive și diaree, greață, dureri abdominale.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Tecfidera a fost evaluat tehnic de de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 27 august 2014 .

În raportul NICE TA 320 medicamentul dimetyl fumarat **este recomandat** ca opțiune teraputică pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă, dacă:

- pacienții nu au o forma foarte activa sau foarte evolutiva a SMRR;
- compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Tecfidera a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (886/13) a fost publicat în data de 7 aprilie 2014.

Medicamentul , în urma depunerii documentației complete, substanța activă **DCI dimetil fumarat (Tecfidera®) este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția**, în tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă fără restricții comparativ cu RCP.

Două studii de fază III controlate placebo au demonstrat eficacitate semnificativ superioară a tratamentului cu dimetil fumarat comparativ cu placebo pentru criteriile finale principale de evaluare constând în procentul de pacienți care au avut recădere la doi ani (într-un studiu) și rata anualizată a recăderilor (în celălalt studiu).

Această recomandare a SMC ține cont de beneficiile unei Scheme de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățește raportul cost/eficacitate pentru dimetil fumarat.

În studiile pivot, tratamentul cu dimetil fumarat de două ori pe zi a fost semnificativ superior față de placebo pentru criteriile finale principale de evaluare constând în numărul de pacienți care au avut recădere (DEFINE) și rata anualizată a recăderilor (CONFIRM) la doi ani. Cu toate acestea, pentru criteriul final de evaluare constând în

progresia confirmată a dizabilității, tratamentul cu dimetil fumarat de două ori pe zi a fost semnificativ superior față de placebo într-un singur studiu. În studiul CONFIRM, rezultatele obiectivelor primare și secundare pentru tratamentul cu dimetil fumarat de două ori pe zi au fost similare pentru glatiramer acetat, care a fost inclus drept comparator de referință. Cu toate acestea, studiul nu a fost conceput pentru a testa superioritatea sau non-inferioritatea dimetil fumaratului față de acetatul de glatiramer. Durata studiilor a fost adecvată și s-au utilizat criteriile finale de evaluare corespunzătoare.

În studiile pivot, pacienții au fost excluși dacă au avut o recădere cu cel mult 50 de zile înainte de randomizare, au fost tratați cu interferon alfa sau interferon beta în ultimele trei luni, iar în studiul DEFINE cu acetat de glatiramer în ultimele trei luni. Prin urmare, caracterul general al rezultatelor studiului poate fi vizat de unele limitări. Cu toate acestea, studiile au recrutat pacienți netratați anterior și tratați anterior, care concurează cu grupul de pacienți eligibil pentru tratament în cadrul indicației aprobate. Durata medie a SM a fost de aproximativ 5,6 ani în studiul DEFINE și 41% dintre pacienți au fost tratați anterior cu un medicament aprobat pentru SM. În studiul CONFIRM, durata medie a SM a fost de 4,9 ani, iar 29% dintre pacienți au fost tratați anterior cu un medicament modificator al bolii aprobat. În plus, analizele pe subgrupuri prespecificate de pacienți netratați anterior și tratați anterior (orice medicament pentru SM) au corespuns, în general, celor efectuate la întreaga populație.

Experții clinicieni consultați de SMC până în prezent au considerat că sunt necesare tratamente de prima linie mai sigure, mai eficiente, eficiente din punct de vedere al costurilor pentru SMRR. Tratamentele actuale pentru SMRR includ beta-interferon 1a, beta-interferon 1b și acetatul de glatiramer. În plus, fingolimod și natalizumab pot fi utilizate în scleroza multiplă recurent-remisivă foarte activă la pacienții cu activitate intensă a bolii, în ciuda tratamentului cu beta- interferon sau în SMRR severă cu evoluție rapidă.[8,9] Datele privind eficacitatea terapiei comparative active sunt limitate la studiul CONFIRM, în care acetatul de glatiramer a fost inclus numai ca comparator de referință. În consecință, compania solicitantă a prezentat o comparație mixtă între tratamente (MTC) utilizând o abordare frecventistă și efectuată la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă. Aceasta a inclus 27 de studii care utilizează placebo drept comparator comun pentru a compara dimetil fumarat cu principalii comparatori (beta-interferoni, fingolimod și acetat de glatiramer). Au fost analizați nouă parametri de eficacitate, precum și ratele de întrerupere și siguranța. Obiectivele cheie de eficacitate pentru analiza economică au fost rata anualizată a recăderilor și progresia confirmată a dizabilității susținută timp de 3 luni la 24 de luni. Pentru rata anualizată a recăderilor, tratamentul cu dimetil fumarat de două ori pe zi a fost semnificativ superior comparatorilor cu excepția natalizumab și fingolimod, unde natalizumab a fost semnificativ superior, iar fingolimod similar cu dimetil fumarat. Nu a existat nicio diferență importantă între dimetil fumarat și comparatori pentru progresia dizabilității. Studiile au avut un caracter eterogen din punct de vedere al caracteristicilor lor și al celor de la momentul inițial. Au fost prezentate analizele covariatelor, deși compania solicitantă nu a avut în vedere ajustarea în funcție de acestea deoarece MTC neajustate și ajustate nu au prezentat modificări considerabile din punct de vedere al efectului relativ. Statisticianul consultat de SMC a considerat că explorarea covariatelor și a caracterului eterogen este utilă și a comentat că rezultatele MTC ajustate au explicat o parte din caracterul eterogen și, prin urmare, au fost preferabile.

Tratamentul cu dimetil fumarat se administrează pe cale orală de două ori pe zi spre deosebire de tratamentele cu interferon (administrate sub formă de injecții subcutanate sau intramusculare la fiecare două zile până la o dată pe săptămână), acetat de glatiramer (injecție subcutanată o dată pe zi), natalizumab (perfuzie intravenoasă o dată pe lună) și fingolimod (oral o dată pe zi). Unii pacienți pot prefera administrarea orală. Experții clinicieni consultați de SMC consideră că există o nevoie nesatisfăcută în acest domeniu și că disponibilitatea unui tratament oral care poate fi utilizat ca tratament de prima linie este binevenită.

În studiile pivotale, o treime dintre pacienți au prezentat hiperemie facială tranzitorie sub tratamentul cu dimetil fumarat. Rezultatele MTC au indicat faptul că hiperemia facială tranzitorie, precum și simptomele similare gripei, diareea și greața au fost semnificativ mai frecvente sub tratamentul cu dimetil fumarat decât cu acetat de glatiramer. Nu sunt disponibile date privind siguranța sau eficacitatea dincolo de o durată de doi ani a tratamentului.

Compania solicitantă a prezentat o analiză cost-utilitate într-un orizont de timp de 30 de ani, care compară dimetil fumarat cu o serie de comparatori: beta-interferon 1a (Avonex), beta-interferon 1a (Rebif), beta-interferon 1b (Betaferon/Extavia), acetat de glatiramer, fingolimod și natalizumab.

Analiza a inclus pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă atât netratați anterior cât și tratați anterior. Răspunsurile experților au sugerat că dimetil fumaratul va fi luat în considerare ca opțiune pentru tratamentul de primă linie, ceea ce indică faptul că beta-interferonii și acetatul de glatiramer pot fi principalii comparatori. Cu toate acestea, unii experți au sugerat că poate fi, de asemenea, folosit ca tratament de a doua linie ca alternativă la fingolimod și natalizumab.

Modelul de cohortă Markov a fost utilizat pe baza unui model anterior dezvoltat pentru Institutul Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire (NICE). Pacienții au fost introduși în model cu stadiul bolii pe baza scorului EDSS inițial înregistrat în studiile pivotale. Pacienții pot rămâne apoi în stadiul respectiv al bolii sau pot trece la un nivel superior sau inferior de incapacitate pe baza scorului EDSS. De asemenea, modelul permite observarea pacienților a căror boală avansează către scleroza multiplă progresivă secundară (SMPS). S-a presupus că pacienții au continuat tratamentul până când au atins scorul EDSS 7 sau până la deces.

Dovada clinică utilizată în analiză s-a bazat pe rezultatele neajustate ale comparației mixte a tratamentelor. Parametrii măsurați au fost „progresia confirmată a dizabilității susținută timp de 3 luni la 24 de luni” și „rata anualizată a recăderilor”. Rezultatele comparației mixte între tratamente pentru parametrul constând în progresia dizabilității au arătat că nu a existat nicio diferență importantă între dimetil fumarat și tratamentele comparative. Modelul a presupus că efectul terapeutic a scăzut treptat pentru toate tratamentele, eficacitatea fiind redusă până la 75% la 3 ani și la 50% după anul 6.

Valorile de utilitate au fost estimate cu ajutorul datelor EQ-5D colectate în studiile referitoare la dimetil fumarat combinate cu valorile de utilitate în SMRR și SMPS dintr-un sondaj efectuat în Regatul Unit cu privire la scleroza multiplă. Pe lângă beneficiile asupra sănătății pacienților, indicele ajustat caracteristic anilor de viață de calitate câștigați (QALY) din model a inclus, de asemenea, factorii de inutilitate asociați îngrijitorilor. Aceștia au fost incluși în model în funcție de scorurile EDSS, nivelul maxim de inutilitate a îngrijitorului fiind estimat la 0,14.

Utilizarea resurselor a inclus achiziția de medicamente, monitorizarea pacienților și costurile de administrare, unde este cazul. De asemenea, au fost incluse o serie de resurse legate de SM, cum ar fi spitalizările, vizitele de zi în secțiile de neurologie, vizitele la specialist, vizitele la medicii generaliști și costurile cu îngrijirile la domiciliu. Costurile au fost incluse în funcție de fiecare stadiu al bolii pe baza scorului EDSS și, de asemenea, în cazul în care pacienții au progresat către SMPS sau au prezentat o recădere. Lista de resurse inclusă părea rezonabilă și a fost, în mare parte, în concordanță cu documentațiile depuse anterior pentru tratamentele SM.

Compania solicitantă a estimat următoarele scoruri incrementale ale ratei cost/eficacitate (ICER):

Dimetil fumarat comparativ cu	**Costuri incrementale**	**QALY incrementale**	**ICER pentru dimetil fumarat comparativ cu terapia comparativă**

Beta interferon 1a (Avonex)	30.915 £	0,20	154.781 £
Beta-interferon 1a (Rebif) 22 micrograme	35.494 £	0,285	124.337 £
Beta-interferon 1a (Rebif) 44 micrograme	28.621 £	0,163	175.779 £
Beta-interferon 1b (Betaferon/Extavia)	28.417 £	0,385	73.724 £
Acetat de glatiramer	33.957 £	0,33	102.830 £
Fingolimod	-12.693 £	0,265	Dominant
Natalizumab	-14.990 £	-0,102	146.300 £*

*dimetil fumarat este mai puțin costisitor dar și mai puțin eficient.

Compania a depus o schemă de acces pentru pacienți, care a fost evaluată de Grupul de Evaluare a Schemei de Acces pentru Pacienți (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) ca fiind acceptabilă pentru implementarea în cadrul NHS Scoția. În baza PAS, a fost oferită o reducere de preț confidențială la prețul de listă al medicamentului. Cu PAS, compania a estimat următoarele ICER:

Dimetil fumarat comparativ cu	**Costuri incrementale**	**QALY incrementale**	**ICER pentru dimetil fumarat comparativ cu terapia comparativă**
Beta-interferon 1a (Avonex)	-347 £	0,20	Dominant
Beta-interferon 1a (Rebif) 22 microgram	4.232 £	0,285	14.823 £
Beta-interferon 1a (Rebif) 44 microgram	-2.642 £	0,163	Dominant
Beta-interferon 1b (Betaferon/Extavia)	-2.845 £	0,385	Dominant
Acetat de glatiramer	2.694 £	0,330	8.159 £
Fingolimod	-43.955 £	0,265	Dominant
Natalizumab	-46.252 £	-0,102	451.419 £*

*dimetil fumarat este mai puțin costisitor dar și mai puțin eficient.

Analiza sensibilității a fost furnizată numai pentru a testa rezultatele cu PAS și numai în scopul comparării cu beta-interferon 1a (Avonex). Rezultatele au fost sensibile la rata de progresie a dizabilității, ICER crescând până la 45.000 £ per QALY atunci când rata din brațul tratat cu dimetil fumarat a crescut cu 20%. În mod similar, reducerea ratei de progresie a dizabilității în brațul tratat cu beta-interferon 1a (Avonex) a crescut ICER până la 174.018 £ per QALY. Rezultatele PSA au indicat faptul că probabilitatea ca dimetil fumarat să fie eficient din punct de vedere al costului la 20.000 £ per QALY era de 73% și de 75% la 30.000 £ pe QALY.

Au fost observate următoarele limitări:

- Analiza de caz de bază a inclus factorii de inutilitate asociați cu îngrijitorii, ceea ce nu este corespunzător.

Recomandările SMC permit luarea în considerare a acestor parametri de sănătate, dar numai sub forma unei analize a sensibilității. Ulterior compania a furnizat o analiză de caz revizuită, din care au fost excluși factorii de inutilitate. În această analiză, dimetil fumarat a rămas tratamentul dominant în comparațiile cu beta-interferon 1a (Avonex, Rebif 44 micrograme), fingolimod și beta-interferon 1b (Betaferon/Extavia) cu PAS inclus. ICER din comparațiile cu beta-interferon 1a (Rebif 22 micrograme) și glatiramer a crescut la 16.290 £ și, respectiv, 9.048 £ per QALY. Pentru comparația cu natalizumab, dimetil fumarat a rămas mai puțin costisitor dar și mai puțin eficient.

- Datele clinice utilizate în model referitoare la progresia dizabilității și ratele de recădere s-au bazat pe rezultatele comparației indirecte neajustate și au inclus diferențe nesemnificative. Companiei i s-a solicitat o analiză revizuită din care să fie eliminate diferențele nesemnificative. Cu toate acestea, societatea a susținut că analiza care a inclus diferențe nesemnificative a fost adecvată, deoarece dovezile din MTC sugerează că există un avantaj numeric în favoarea dimetil fumaratului pentru toate comparațiile, cu excepția comparației cu natalizumab. Deși reținem argumentele prezentate de companie, comisia consideră această analiză utilă. Analiza unilaterală a sensibilității, realizată cu privire la rata de progresie a dizabilității, a arătat că rezultatele au fost sensibile la modificările acestui parametru. Compania a prezentat câteva dovezi suplimentare pentru impactul egalizării parametrului de progresie a dizabilității din analiză comparativ cu beta-interferonul 1a (Avonex, Rebif 44 micrograme). Cu PAS, acesta a ajuns la un cost de 19.614 £ per QALY comparativ cu beta-interferon 1a (Avonex) și la dominanță față de beta-interferon 1a (Rebif 44 micrograme).
- Structura modelului nu permite pacienților să treacă la următoarele linii de tratament. Structura modelului a fost utilizată în documentațiile anterioare depuse cu privire la tratamentele pentru scleroza multiplă și a fost adecvată în absența altor opțiuni de tratament. Cu toate acestea, dat fiind că în prezent sunt disponibile alte terapii, structura modelului nu reflectă practica. Compania a confirmat că modelarea secvențelor de tratament a fost o opțiune, dar lipsa datelor și complexitatea implicată au făcut ca o abordare mai simplă să fie considerată cea potrivită. Aceasta pare o justificare rezonabilă pentru abordarea utilizată.
- Rezultatele prezentate mai sus nu iau în considerare prețurile reduse pentru fingolimod care se aplică în baza PAS. Analiza a fost furnizată de compania solicitantă pentru a arăta impactul încorporării unei game largi de prețuri reduse pentru fingolimod și această informație a fost utilizată de SMC. SMC dorește să prezinte această analiză, dar nu este în măsură să o facă, deoarece producătorul de fingolimod nu a furnizat companiei solicitante informațiile.

În ciuda acestor aspecte, cazul economic pentru dimetil fumarat a fost considerat demonstrat.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Medicamentul dimetyl fumarat a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG iar raportul a fost publicat in data de 30 iulie 2014.

Conform art. 35a din Codul asigurărilor sociale Cartea V (SGB V), Comitetul Federal Comun (G-BA) a însărcinat Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care) cu evaluarea beneficiul medicamentului dimetil fumarat. Evaluarea a avut loc în baza unui dosar întocmit de compania farmaceutică (denumită în continuare „Compania”). Dosarul a fost trimis către IQWiG pe 30 aprilie 2014.

Ipoteza de lucru

Scopul acestui raport este să evalueze beneficiul suplimentar al dimetil fumaratului (DMF) în raport cu comparatorul de referință (ACT, appropriate comparator therapy) la pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR).

G-BA a specificat terapia de tip ACT pentru această indicație terapeutică după cum urmează: interferon beta (1a sau 1b) sau acetat de glatiramer (AG).

Dintre opțiunile specificate de G-BA, compania a ales interferonul beta-1a (IFN-β1a), dar și-a limitat alegerea la IFN-β1a 44 µg subcutanat (SC) (Rebif), unul dintre preparatele ce conțin acest medicament. Conform specificației G-BA la nivel de medicament, toate preparatele care conțin IFN-β1a trebuie să fie luate în considerare indiferent de forma de administrare, adică și un preparat adițional care conține acest medicament – IFN-β1a, 30 µg intramuscular (IM) (Avonex). Această abordare nu a influențat grupul de studiu al companiei pentru comparația directă (nu sunt disponibile studii comparative directe). Totuși, compania a prezentat o comparație indirectă constând în compararea dimetil fumuratului cu comparatorul de referință (IFN-β1a), care a fost incompletă din punct de vedere al conținutul ca urmare a limitărilor prezentate de comparatorul de referință.

Evaluarea curentă a beneficiului a fost realizată în comparație cu ACT IFN-β1a. Evaluarea a fost realizată pe baza rezultatelor relevante pentru pacienți.

Evaluarea beneficiului dimetil fumaratului conform art. 35a din Codul asigurărilor sociale, Cartea V, 30 iulie 2014.

Măsura și probabilitatea beneficiului suplimentar

Rezultatul evaluării beneficiului suplimentar al DMF comparativ cu ACT este prezentat în Tabelul 5.

Tabelul 5: Dimetil fumarat – măsura și probabilitatea beneficiului suplimentar

Indicația terapeutică	**ACT[a]**	**Măsura și probabilitatea beneficiului suplimentar**
Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă	**Interferon beta (1a** sau 1b) sau acetat de glatiramer	Beneficiul suplimentar nu a fost dovedit
a: Prezentarea respectivului comparator de referință specificat de G-BA. În cazurile în care compania poate alege o terapie comparativă dintre mai multe opțiuni,din cauza specificației de ACT din partea G-BA, alegerea respectivă a companiei a fost tipărită cu caractere **aldine**. În cazul de față, compania a limitat ACT la interferon beta 1a 44 µg SC (Rebif). Această limitare nu a fost urmată. ACT: comparator de referință; G-BA: Comitetul Federal Comun; SC: subcutanat		

Această evaluare se abate de la cea a companiei, care a obținut un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil al DMF în comparație cu IFN-β1a 44 µg SC (Rebif) pe baza rezultatelor legate de recăderi. G-BA decide cu privire la beneficiile suplimentare.

Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru DMF nici prin comparație directa nici prin comparație indirecta. Prin urmare, beneficiu suplimentar al DMF versus ACT nu a fost dovedit. Raportul menționează că decizia finală în privința existenței beneficiilor suplimentare o deține Comitetul Federal Comun.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate – G-BA

Pe site-ul oficial al Comitetului Federal Comun din Germania (G-BA) este publicată in data de 16 octombrie 2014 rezoluția privind evaluarea medicamentului dimetil fumarat având indicația menționată la punctul 1.9. Extensia și probabilitatea beneficiului suplimentar adăugat în comparație cu beta-interferon 1a nu sunt dovedite.

Conform rezoluției publicate, DCI dimetil fumarat a primit aviz pozitiv din partea G-BA, fără restricții

comparativ cu RCP Tecfidera.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că DCI Dimetyl fumarat este rambursat în 27 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Rep. Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxembourg, Malta, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania si Suedia.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator relevant Rebif (DCI Interferon BETA-1A), conform OMS 861/2014 actualizat. Acesta se regăsește pe lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, Secțiunea C2 , P4: Programul naţional de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, poz. 1.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018.

Calculul costului terapiei

Dimetyl fumarat (DC TECFIDERA)

Tecfidera capsule gastrorezistente 120 mg (Johnson & Johnson Romania) este comercializat în cutie cu blist. PVC/PE/PVDC-PVC aluminiu x 14 caps. gastrorez, care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA 630,29 lei (45.02 RON/comprimat) si Tecfidera capsule gastrorezistente 240 mg este comercializat în cutie cu blist. PVC/PE/PVDC-PVC aluminiu x 56 caps. gastrorez , care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA 4.041,10 lei (72.16 RON/comprimat).

Conform RCP-ului, doza recomandată 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.

Conform RCP, costul anual al terapiei pentru DCI dimetyl fumarat este de **52.296,84 lei**(45,02x2x7+72,16x2x358).

Interferon Beta-1A (DC Rebif)

REBIF 44 micrograme (MERCK SERONO EUROPE LTD - MAREA BRITANIE) este comercializat în cutie x 12 seringi preumplute x 0.5 ml soluţie injectabilă (18 luni), care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA 3648,76 lei (304,06 lei/seringa).

Conform RCP-ului, doza recomandată este de Doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată.

Tratamentul cu Ibrance Rebif să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Conform RCP, costul anual al terapiei pentru DCI Interferon Beta-1A este de **47.433,36 lei** (52x3x304,06).

Conform O.M.S 487/2017, costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeaşi concentraţie, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru componentele combinaţiei fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici preţuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Astfel, nu se poate efectua calculul costurilor terapiei întrucât medicamentul propus drept comparator nu are aceeași concentrație, aceeași forma farmaceutica sau aceeași cale de administrare cu medicamentul evaluat.

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic important în indicația evaluata	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	**15**
2.2. IQWIG / G-BA- aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	**15**
3. Statutul de compensare al DC Tecfidera, DCI Dimetyl fumarate în statele membre ale UE – 27 **țări**	**25**
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar pozitiv față de comparator: ➢ **Dimetyl fumarate – Interferon BETA-1A**	**0**
• **TOTAL PUNCTAJ**	**70 puncte**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI dimetyl fumarat** pentru indicația: *„ tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă”,* întrunește punctajul de admitere **condiționată** 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, sectiunea C2, P4: Programul National de Boli Neurologice – Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **dimetyl fumarat** pentru indicația: „ tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă”.

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu