



Rekomendacja nr 158/2014

z dnia 23 czerwca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego) we wskazaniach:
łuszczyca, ciężka oporna na leczenie łuszczyca z tendencją
do erytrodermii, postać erytrodermiczna rybiej łuski (przy założeniu,
że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody
leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii
z użyciem takich metod)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego), tabletki, we wskazaniach: łuszczyca, ciężka oporna na leczenie łuszczyca z tendencją do erytrodermii (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod).

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego), tabletki, we wskazaniu: postać erytrodermiczna rybiej łuski.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego), tabletki, we wskazaniach: łuszczyca, ciężka oporna na leczenie łuszczyca z tendencją do erytrodermii (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod).

W opinii eksperta klinicznego fumaderm jest skuteczny w przypadkach umiarkowanych i ciężkich postaci łuszczycy z tendencją do erytrodermii.

Skuteczność leku jest porównywalna do skuteczności metotreksatu. W związku z czym wnioskowana technologia może być stosowana w dalszych liniach leczenia przy niepowodzeniu standardowej terapii.

Nie odnaleziono badań potwierdzających skuteczność estrów kwasu fumarowego w leczeniu erytrodermicznej rybiej łuski, w związku z tym finansowanie ze środków publicznych w tym wskazaniu nie ma uzasadnienia.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego), tabletki we wskazaniach łuszczyca, ciężka oporna na leczenie łuszczyca z tendencją do erythrodermii, postać erythrodermiczna rybiej łuski (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod).

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest jednym z częstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przebiegu przewlekłym i nawrotowym. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, co skutkuje w obrazie klinicznym złuszczejącymi wykwitami grudkowymi. Jest chorobą o charakterze dziedzicznym (30% to przypadki zachorowań w rodzinie), należy do grupy chorób autoimmunologicznych powodującej aktywację limfocytów T z udziałem wielu prozapalnych cytokin. Według różnych danych u około 2-3 % populacji w Polsce, Europie i USA występuje łuszczyca. U około 2/3 chorych ma przebieg łagodny, natomiast u pozostałej 1/3 rozwijają się cięższe postaci. Klinicznie wyróżnia się: łuszczycę zwykłą plackowatą (najczęstsza postać łuszczyca, 80% przypadków), łuszczycę krostkową, łuszczycę stawową oraz łuszczycę paznokci. Terapia łuszczyca nie powoduje wyleczenia choroby, a jedynie doprowadza do remisji zmian, jest kontynuowana z przerwami do końca życia chorego. Leczenie przebiega miejscowo (cygnolina 0,03-2%, pochodne wit. D3, retinoidy – tazaroten oraz inh. kalcyneuryny – pimekrolimus i takrolimus, dziegieć, GKS) oraz systemowo (fototerapia, klasyczne leki immunomodulujące: metotreksat (MTX), cyklosporyna (CsA), retinoidy, acytretyna, sulfasalazyna (SSZ) i in. oraz leki biologiczne: etanercept, infliksimab, adalimumab oraz ustekinumab, ostatnio także golimumab – w łuszczycowym zapaleniu stawów). Do oceny ciężkości stanu klinicznego łuszczyca służą skale PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *body surface area*), PGA (ang. *physician global assessment*) oraz DLQI (ang. *dermatology life quality index*).

Erythrodermia łuszczykowa (łac. *Erythrodermia psoriatica*) – nie jest to odrębna jednostka chorobowa, lecz skrajnie ciężka postać, która może wystąpić w przebiegu każdej z odmian łuszczyca.

Natomiast rybia łuska (łac. *ichthyosis*) należy do genodermatoz, cechuje się ogólnym nadmiernym rogowaceniu naskórka. Zaburzenia rogowaceniu naskórka są rozlane i dotyczą całej skóry, zarówno skóry gładkiej – twarzy, szyi, tułowia i kończyn, owłosionej skóry głowy, dłoni, podszew oraz przydatków skóry – płytek paznokciowych i włosów. Zarówno rybia łuska wrodzona (rybia łuska arlekinowa, zespół dziecka kolodionowego, wrodzona erythrodermia rybiołuskowata sucha, rybia łuska blaszkowata klasyczna, wrodzona erythrodermia rybiołuskowata siatkowata, nadmierne rogowacenie epidermolityczne oraz rybia łuska jeżasta) jak i dziedziczna (rybia łuska pospolita lub rybia łuska ciemniejsza) powstają w następstwie mutacji genów oraz powstających w związku z tym zaburzeń wielu organelli komórkowych naskórka, skóry właściwej i innych tkanek. Obraz kliniczny rybiej łuski jest różny w zależności od odmiany.

Według opinii eksperta rozpowszechnienie oraz zachorowalność w Polsce szacowana jest odpowiednio dla ocenianych wskazań: łuszczyca: 2% oraz 1-2/1000; ciężka i oporna łuszczyca z tendencją do erythrodermii: 1-2/10 000 oraz 1-2/50 000; postać erythrodermiczna rybiej łuski: taka sama dla obu wskaźników, < 1/100.000.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancje czynne wchodzące w skład Fumadermu: fumaran dimetylu, etylofumaran wapnia, magnezu oraz cynku, działają poprzez modulację profilu wydzielania cytokin poprzez aktywację limfocytów Th2, co prowadzi do redukcji liczby limfocytów obwodowych oraz do zahamowania proliferacji keratynocytów w skórze.

Produkt leczniczy Fumaderm jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy

jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. Zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami postępowania klinicznego w leczeniu łuszczycy należy zwrócić uwagę na potrzebę indywidualnego wyboru leku i sposobu dawkowania ze względu na różny stopień odpowiedzi na leczenie u każdego z pacjentów. W wytycznych zaleca się rozpoczęcie leczenia od leków stosowanych miejscowo, a dopiero w przypadku nieskutecznego leczenia zaleca się terapię systemową z zastosowaniem takich leków, jak: metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, azatiopryna, a także estry kwasu fumarowego, sulfasalazyna, leflunomid oraz 6-tioguanina. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie wyżej wymienionymi substancjami wprowadza się leki biologiczne.

Amerykańskie wytyczne (American Academy of Dermatology – AAD 2011) jako jedyne z odnalezionych podają algorytm leczenia erytrodermicznej postaci łuszczycy. W I linii leczenia zaleca się zarówno konwencjonalne leki systemowe: acytretyna, CsA (3-4 miesięczna terapia) lub MTX, jak i leki biologiczne (IFX, ADA, ustekinumab), zaś w II linii terapię skojarzoną: acytretyna+ CsA, acytretyna + inh. TNF- α , CsA+MTX, ETA lub MTX+ inh. TNF- α .

Nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji dot. leczenia erytrodermicznej rybiej łuski. Jedyne rekomendacja BAD 2010 (British Association of Dermatologists) omawiająca zalecenia dotyczące stosowania acytretyny wymienia m.in. ciężką postać rybiej łuski wrodzonej, gdzie zaleca się stosowanie acytretyny.

Według opinii eksperta klinicznego nt. aktualnej praktyki klinicznej, w ocenianych wskazaniach stosuje się:

- łuszczycy – kortykosteroidy oraz retinoidy miejscowe, cygnolina, leki keratolityczne, poch. witaminy 3, MTX, acytretyna, CsA, leki biologiczne;
- ciężka opora łuszczycy z tendencją do erytrodermii – MTX, CsA, acytretyna, leki biologiczne;
- postać erytrodermiczna rybiej łuski – leki keratolityczne, emolienty, acytretyna.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r., ze środków publicznych finansowanych jest szereg leków niebiologicznych leków stosowanych w terapii systemowej łuszczycy, zawierających acytretynę (Acitren, Neotigason), metotreksat (Methotrexat-Ebewe, Trexan, Ebetrexat oraz Metex) oraz cyklosporynę (Cyclaid, Equoral oraz Sandimmun neoral). Na wykazie leków refundowanych umieszczone są także SSZ, azatiopryna, leflunomid czy tioguanina (wg wytycznych klinicznych wchodzące w skład terapii systemowej), jednak nie wymienia się łuszczycy jako wskazania objętego refundacją lub w charakterystykach produktów nie wymienia się w ogóle łuszczycy jako wskazania rejestracyjnego.

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (2 przeglądy dotyczą łuszczycy zwykłej (*Schmitt 2014* i *Griffiths 2000*), trzeci – łuszczycy stawowej (*Jones 2000*)), spełniające kryteria włączenia i wykluczenia, w których na podstawie dostępnych RCT opisano dowody skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania FAE w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy. W odniesieniu do łuszczycy stawowej uznano, iż na podstawie jednego badania nie można wnioskować o efektywności klinicznej estrów kwasu fumarowego (FAE). W przypadku łuszczycy zwykłej, wnioski z przeglądów są zgodne co do wyższej skuteczności FAE nad placebo. W porównaniu z metotreksatem oraz fumaranem dimetylu mieszanina estrów kwasu fumarowego nie wykazuje wyższej skuteczności. Zwraca się uwagę

na możliwe zdarzenia niepożądane związane z terapią, które jednak są przemijające i w większości nie mają charakteru ciężkich. Profil bezpieczeństwa jest zbliżony do metotreksatu.

Odnaleziono 3 badania RCT oceniające skuteczność kliniczną FAE w populacji pacjentów z łuszczycą, po okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni (*Fallah Arani 2011, Altmeyer 1994, Peeters 1992*).

Badanie *Fallah Arani 2011* było jedynym badaniem z aktywnym komparatorem, do badania włączani byli pacjenci z łuszczycą o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Średnia wartość PASI oceniana po 12 tygodniach obniżyła się z 18,1±7,0 do 10,5±6,7 w grupie leczonych FAE, a w grupie leczonych MTX z 14,5±3,0 do 6,7±4,5. Różnica względna w redukcji PASI pomiędzy grupą otrzymującą FAE a MTX wyniosła 1,4 (-2,0; 4,7,) p=0,417.

Redukcja wartości PASI ≥50% wystąpiła u 11 pacjentów (42%) z grupy FAE oraz u 15 pacjentów (60%) z grupy MTX, następnie redukcja o PASI ≥ 75% u odpowiednio 5 (19%) i 6 (24%) pacjentów, a redukcja PASI≥90% u 1 pacjenta (4%) otrzymującego FAE i 2 pacjentów (8%) otrzymujących MTX. Po 20 tygodniach redukcja PASI ≥50% wystąpiła u 13 pacjentów (72%) w grupie FAE oraz u 10 pacjentów (52%) w grupie MTX, redukcja PASI ≥ 75% u odpowiednio u 7 (39%) i 6 (32%) pacjentów, a redukcja PASI≥90% u 1 (6%) i 2 (11%) pacjentów. Różnice w redukcji PASI między grupami nie były istotne statystyczne. Ogółem w grupie FAE wystąpiło 60 zdarzeń niepożądanych, podczas gdy w grupie MTX wystąpiło 78 zdarzeń niepożądanych. Istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów otrzymujących FAE niż w grupie MTX występowała biegunka (wartość RR: 7,31 (1,83; 29,17), p=0,005).

W pozostałych dwóch badaniach komparatorem było placebo (*Altmeyer 1994, Peeters 1990*). W badaniu *Altmeyer 1994* (pacjenci z łuszczycą obejmującą >10% powierzchni ciała) wartość PASI w grupie FAE zmniejszyła się z wartości 21,57 na początku badania do 10,77 w 16 tygodniu, podczas gdy w grupie placebo była stała przez cały okres badania (p <0,0001).

Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności praktycznej włączono 3 publikacje (*Walker 2014, Inzinger 2013, Hoefnagel 2003*).

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym *Walker 2014* (dorośli pacjenci z łuszczycą o nasileniu od łagodnego do ciężkiego, N=249) odnotowano poprawę mierzoną w skali DLQI (ang. *dermatology life quality index*) oraz w skali PASI w związku z zastosowaniem FAE. Poprawa ta wystąpiła u odpowiednio 67,2% oraz 66,6%. Przyczyną rezygnacji u 43,4% pacjentów rezygnujących z badania było występowanie zdarzeń niepożądanych.

Publikacje *Inzinger 2013* oraz *Hoefnagel 2003* są retrospektywnymi analizami rejestrów klinicznych. W badaniu *Inzinger 2013* (N=272) skuteczność FAE została porównywana z MTX. W okresie obserwacji 3-6 m-cy odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję w skali PASI u pacjentów otrzymujących FAE w porównaniu do grupy przyjmującej MTX (12,6% vs 10,6% p=0,0005). W dłuższym okresie obserwacji (6-12 m-cy) różnice były nieistotne statystycznie. Przerwanie leczenia z powodu braku efektów lub zdarzeń niepożądanych częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących FAE (FAE vs MTX: 42,5% vs 41,7%). W badaniu *Hoefnagel 2003* (N=66) przeanalizowano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania FAE. Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 73% pacjentów; najczęściej było to zarumienienie (55%) oraz biegunka (42%).

Bezpieczeństwo stosowania

Według charakterystyki produktu leczniczego najczęściej występujące działania niepożądane (≥ 1/10) to biegunka, lekkie postacie limfopenii (ok. 50 % pacjentów), lekka leukopenia (ok. 11 % pacjentów),

trwała eozynofilia, zaczerwienienia na twarzy i uderzenia gorąca. Do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $<1/10$), zalicza się: uczucie pełności, skurcze w obrębie brzucha, wzdęcia; ciężkie postaci limfopenii (ok. 3 % pacjentów), przemijająca eozynofilia; alergiczne reakcje skórne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Z przeprowadzonego porównania kosztów miesięcznej terapii ocenianym lekiem Fumaderm oraz refundowanymi komparatorami, tj. metotreksatem, cyklosporyną i acytretyną wynika, iż terapia Fumadermem jest kilkukrotnie droższa niż pozostałymi lekami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak koniecznych danych, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Według danych przekazanych przez Ministra Zdrowia, w okresie 01.2012- 08.2013 r., wydano łącznie 8 zgód na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Fumaderm tabl. łącznie zostało zrefundowanych 33 opakowań na kwotę około 25 609-31 190 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytycznych postępowania klinicznego odnoszących się do stosowania FAE w przebiegu łuszczycy: niemieckie wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego - *Nast 2012*, *Mrowietz 2007* oraz *Sticherling 2011*, amerykańskie AAD (American Academy of Dermatology) z 2009 r. oraz międzynarodowe GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) z 2009 r., a także w przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów: europejskie wytyczne EULAR (European League Against Rheumatism) z 2012 r.

Odnalezione rekomendacje wymieniają FAE (najczęściej obok MTX i cyklosporyny) jako jedną z rozważanych terapii w leczeniu systemowym łuszczycy o ciężkim i średniociężkim przebiegu. Niemieckie wytyczne (*Sticherling 2011*) zalecają stosowanie FAE w leczeniu systemowym łuszczycy u dzieci i młodzieży (dawka nie została ustalona), choć zgodnie z ulotką leku, stosowanie u osób <18 r.ż. jest przeciwwskazane. Dostępne są także dowody na skuteczność FAE w terapii łuszczycy odwróconej, łuszczycy krostkowej, łuszczycowego zapalenia stawów, wysiękowych form łuszczycy (EULAR 2012, *Mrowietz 2007*).

Terapia FAE wymaga indywidualnego dostosowania dawki terapeutycznej, a po ok. 3-4 miesiącach oceniana jest skuteczność leczenia. FAE nie są rekomendowane do stosowania miejscowego jednak można łączyć je z miejscowymi lekami przeciwłuszczycowymi. Z uwagi na korzystny stosunek korzyści do ryzyka FAE można podawać długoterminowo.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Fumaderm.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 22.08.2013r. (znak: MZ-PLD-460-18536-55/AL/13), w sprawie zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego), tabletki we wskazaniu: łuszczycy, ciężka oporna na leczenie łuszczycy z tendencją do erythrodermii, postać erythrodermiczna rybiej łuski (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod), na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 194/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego) we wskazaniach: łuszczycy, ciężka łuszczycy z tendencją do

erytrodermii, postać erytrodermiczna rybiej łuski (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 194/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego) we wskazaniach: łuszczyca, ciężka łuszczyca z tendencją do erytrodermii, postać erytrodermiczna rybiej łuski (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod)
2. Fumaderm (estry kwasu fumarowego), tabletki, we wskazaniach: łuszczyca, ciężka łuszczyca z tendencją do erytrodermii, postać erytrodermiczna rybiej łuski, (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod). Raport ws. zasadności wydawania zgody, Raport skrócony nr AOTM-DS-431-17-2013 Warszawa, 16 czerwca 2014 r.