



## **Rekomendacja nr 250/2014**

**z dnia 1 grudnia 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera, fumaran dimetylu, kapsułki dojelitowe twarde, 240 mg, 56 kaps., Tecfidera, fumaran dimetylu, kapsułki dojelitowe twarde, 120 mg, 14 kaps.; we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, (fumaran dimetylu), 56 kapsulek w blistrach, kod EAN 0646520415452; Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, (fumaran dimetylu), 14 kapsulek w blistrach, kod EAN 0646520415445, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości**, uważa za niezasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tecfidera, którego substancją czynną stanowi fumaran dimetylu we wskazaniu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.

Oceniana technologia lekowa została zarejestrowana przez EMA w procedurze centralnej 30 stycznia 2014 r. Obecnie, na temat efektywności klinicznej fumaranu dimetylu względem aktywnej terapii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, można wnioskować jedynie na podstawie wyników porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej, które ze względu na ograniczenia metodyczne mogą być obciążone pewnym stopniem niepewności. Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych nakierowanych na porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z aktywnym komparatorem, w których jednoznacznie potwierdzono by skuteczność fumaranu dimetylu.

Dodatkowo, Prezes Agencji zwraca uwagę na wysoki koszt terapii fumaranem dimetylu w porównaniu do innych refundowanych obecnie technologii lekowych w ocenianym wskazaniu.



Ponadto, w chwili obecnej lek nie jest formalnie rekomendowany w standardach postępowania towarzystw naukowych u chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Lek nie jest też systemowo refundowany w żadnym z krajów europejskich o PKB zbliżonym do Polski.

### **Przedmiot wniosku**

Złożony wniosek refundacyjny dotyczy objęcia finansowaniem i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu), 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415445 oraz Tecfidera (fumaran dimetylu), 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415452 we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”. Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej, z kategorią odpłatności dla pacjenta – bezpłatny (lek dostępny w ramach programu lekowego). Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy limit finansowania stanowić będzie opakowanie Tecfidera 14 kapsułek po 120 mg, tj. opakowanie leku stosowane podczas inicjacji leczenia. Proponowana cena zbytu netto dla opakowania Tecfidera (fumaran dimetylu), 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415445 wynosi [redacted], natomiast dla opakowania Tecfidera (fumaran dimetylu), 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415452 - [redacted]. Wnioskodawca zaproponował instrumenty podziału ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozszanych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi. Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżniamy następujące postacie MS: rzutowo-remisyjną (ang. *Relapsing-Remmitting MS*, RRMS), pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive MS*, PPMS) oraz wtórnie postępującą (ang. *Secondary Progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS.

Częstość występowania MS w Europie wynosi ok. 83 przypadków na 100 tys. mieszkańców, natomiast średni współczynnik zapadalności 4,3 nowych przypadków na 100 tys. Roczna zapadalność na MS w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Choroba ujawnia się najczęściej u osób w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ogólna populacja chorych w Polsce szacowana jest na ok 40-60 tys. osób. Natomiast liczba dorosłych osób chorujących z rzutowo-remisyjną postacią MS nie jest znana.

Leczenie farmakologiczne MS ma na celu spowolnieniem postępu choroby oraz jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów i polega na zapobieganiu wystąpieniom rzutów choroby lub wydłużeniu czasu do ich wystąpienia. W trakcie występujących rzutów stosuje się leczenie objawowe mające na celu znoszenie objawów choroby, takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Fumaran dimetylu, substancja czynna produktu leczniczego Tecfidera wykazuje działania immunomodulujące, a mechanizm jego działania leczniczego w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnik jądrowego Nrf2 (ang. *erythroid derived 2*) *like 2*). Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2.

Zarejestrowane wskazania dla leku Tecfidera obejmują leczenie pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego, co jest zgodne ze wskazaniem wnioskowanym.

### Alternatywna technologia medyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako komparatory przyjęto 3 technologie lekowe obecnie finansowane ze środków publicznych w terapii chorych z rzutowo-reemisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego, tj. interferon-1a (INFB-1a), interferon-1b (INFB-1b) oraz octan glatirameru (GA). Leki zawierające ww. substancje czynne, należące do grupy leków modyfikujących przebieg choroby, stanowią standard postępowania terapeutycznego dla I linii leczenia RRMS, zgodnie z treścią wytycznych praktyki klinicznej. Według najnowszych wytycznych (*NICE 2013, PTN 2012*) mogą one być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia dowolnym interferonem lub octanem glatirameru). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem lub fingolimodem.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania piśmiennictwa, do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono ostatecznie 18 badań RCT, w tym dla:

- fumaranu dimetylu (BG-12): 2 badania RCT, porównujące wnioskowany lek z placebo (PLC) (DEFINE) lub octanem glatirameru (CONFIRM);
- octanu glatirameru (GA): 8 badań RCT, porównujących GA z PLC (*Bornstein 1987, Johnson 1995, badanie European/Canadian GA*), GA z INFB-1a (REGARD, *Calabrese 2012, CombiRx*) oraz GA vs. INFB-1b (BECOME, BEYOND);
- interferonu beta-1a: 5 badań RCT, porównujących INFB-1a vs PLC (IMPROVE, *Kappos 2011* MSCRG, PRISMS, BRAVO);
- interferonu beta-1b: 3 badania RCT, porównujące INFB-1b vs PLC (IFNB MS, *Knobler 1993, Wroe 2005*).

Wszystkie włączone do przeglądu badania były randomizowanymi badaniami klinicznymi z równoległą grupą kontrolną. W 10 badaniach okres obserwacji był równy ok. 2 lat. Ocena w skali Jadad dla tych badań mieściła się w zakresie od 5 do 3 pkt.

- *Porównanie bezpośrednio: fumaran dimetylu (BG-12) vs octan glatirameru (GA) - badanie CONFIRM*

W dwuletnim okresie obserwacji, wskaźnik rocznej częstości rzutów był niższy wśród chorych przyjmujących BG-12 (fumaran dimetylu) względem pacjentów otrzymujących GA, zaś różnica pomiędzy grupami osiągnęła znamienność statystyczną [ARR<sub>ratio</sub>(ang. *annual relapse rate ratio* – wskaźnik rocznej częstości rzutów choroby)= 0,28\* (95%CI: 0,07; 0,45), p<0,05], \*-wartość ta została obliczona przez wnioskodawcę, w badaniu podano jedynie procentową redukcję względem PLC: dla BG-12 wyniosła ona 44,0% (95%CI: 26,0-57,7), p<0,001 zaś dla GA 28,6% (95%CI: 6,9-45,2), p<0,01.

Ponadto, w ramieniu BG-12 zaobserwowano również mniejszy odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby w czasie 2 lat terapii [RR=0,91 (95%CI: 0,72; 1,13), p=0,381], oraz dłuższy czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby względem ramienia GA [RR= 0,80 (0,56; 1,15), p=0,228]. Również w odniesieniu do odsetka chorych z potwierdzonym postępowaniem niepełnosprawności, trwającym co najmniej 3 oraz 6 mies., stwierdzono przewagę wnioskowanego leku. Dla powyższych punktów końcowych nie wykazano istotnych statycznie różnic pomiędzy grupami.

W przypadku porównania częstości zmian w obrazie MRI, w grupie chorych przyjmujących wnioskowany lek względem grupy pacjentów otrzymujących GA, rzadziej obserwowano zarówno nowe T1 zależne, jak również nowe lub powiększające się T2 zależne zmiany. Również ich średnia liczba była mniejsza w grupie badanej względem grupy komparatora (GA). Ponadto w ramieniu fumaranu dimetylu vs ramię GA obserwowano niższą średnią liczbę zmian widocznych

po wzmocnieniu gadolinem. Jedynie w odniesieniu do średniej liczby nowych/powiększających się T2 zależnych zmian widocznych w obrazie MRI wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami.

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego BG-12 vs GA poprzez wspólną interwencję porównawczą – PLC były spójne z powyższymi wynikami.

- *Porównanie pośrednie: fumaran dimetylu vs inne leki modyfikujące przebieg choroby (poprzez wspólną referencję porównawczą – placebo*

Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu względem pozostałych komparatorów poprzez PLC wykazało przewagę wnioskowanego produktu leczniczego nad innymi lekami modyfikującymi przebieg SM (INFB-1a w dawce 30 µg *i.m.* oraz 22 µg *s.c.* oraz INFB-1b) w odniesieniu do wskaźnika rocznej częstości rzutów w trakcie 2 lat terapii. Dla tych porównań różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano również dla porównania fumaranu dimetylu względem wszystkich refundowanych interferonów (po uwzględnieniu poprawnego przedziału ufności dla wyniku metaanalizy 2 badań porównujących BG-12 vs PLC) w odniesieniu do ryzyka rzutu choroby w przeciągu 2 lat terapii. We wszystkich tych porównaniach rzuty choroby występowały rzadziej w grupie chorych leczonych fumaranem aniżeli w grupie komparatora. W odniesieniu do postępu niepełnosprawności potwierdzonego przez minimum 3 i 6 mies. nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi lekami w porównaniu pośrednim.

- *Porównanie pośrednie: fumaran dimetylu vs inne leki modyfikujące przebieg choroby (poprzez wspólną referencję porównawczą – octan glatirameru)*

Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu względem pozostałych komparatorów poprzez octan glatirameru wykazało przewagę wnioskowanego produktu leczniczego nad innymi lekami modyfikującymi przebieg SM (INFB-1a w dawce 30 µg *i.m.* oraz 44 µg *s.c.* oraz INFB-1b) w odniesieniu do wskaźnika rocznej częstości rzutów w trakcie 2 lat terapii. Dla tych porównań różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (ryzyka rzutu choroby, postępu niepełnosprawności potwierdzonego przez minimum 3 i 6 mies. oraz zmiany w obrazie MRI w czasie 2 lat terapii) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowanym produktem leczniczym a komparatorami w porównaniu pośrednim.

Wnioskodawca przeprowadził również metaanalizę sieciową, dotyczącą porównania skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w dawce 240 mg podawanego dwa razy dziennie i komparatorów (placebo, interferonu beta-1b, interferonu beta-1a w podaniu *i.m.* oraz *s.c.*, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu i teryflunomidu). Jej wyniki są spójne z wynikami porównania bezpośredniego (BG-12 vs GA) oraz pośredniego.

### **Skuteczność praktyczna**

W analizie skuteczności wnioskodawcy nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tecfidera, do bardzo często występujących działań niepożądanych (częstość występowania  $\geq 1/10$ ) obserwowanych podczas stosowania leku należą: nagłe zaczerwienienie skóry, objawy ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu) oraz obecność ciał ketonowych w moczu. Objawy te pojawiają się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania  $>1\%$ ) u pacjentów

leczonych produktem Tecfidera były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%).

W ramach oceny bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania fumaran dimetylu (BG-12) vs. octan glatirameru (GA) (dane z badania CONFIRM) oceniano następujące punkty końcowe: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane, białkomocz, biegunka, ból: głowy, pleców, w nadbrzuszu, depresja, nudności, zaczerwienienia skóry, zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosa i gardła, zmęczenie. Wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść pacjentów leczonych GA w porównaniu do BG-12 dla następujących zdarzeń niepożądanych: zdarzeń niepożądanych łącznie, bez względu na rodzaj i stopień nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14), biegunka (RR=3,14; 95%CI: 1,76; 5,62), ból nadbrzusza (RR=8,80; 95%CI: 3,17; 24,46), nudności (RR=2,61; 95%CI: 1,47; 4,63), zaczerwienienia skóry (RR=17,92; 95%CI: 7,99; 40,23).

W odnalezionym artykule (*Des nouveautés en soins ambulatoires: diméthyle fumarate (Tecfidera) Sclérose en plaques: trop d'incertitudes à long terme*; La Revue Prescrire, Novembre 2014, Tome 34, N 373.) przedstawiono ocenę kliniczną produktu leczniczego Tecfidera opartą na wynikach 2 badań RCT (DEFINE i CONFIRM), w których wzięło udział 2667 pacjentów. Podczas terapii zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane: zaczerwienienie, nudności, wymioty (zwłaszcza w początkowej fazie leczenia), limfopenię, leukopenię, infekcje, dolegliwości ze strony układu moczowego, nerek i może podejrzewane reakcje ze strony wątroby. Fumaran dimetylu wykazuje niską podatność na interakcje farmakokinetyczne, jednak nie należy łączyć go z lekami nefrotoksycznymi. Wyniki ww. badań klinicznych z randomizacją wskazują, iż pacjenci leczeni fumaranem dimetylu zazwyczaj przerywali leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane: 13% w porównaniu z 7% dla ramienia placebo. Reakcje skórne na fumaran dimetylu (świąd, wysypka, rumień i wzmożone pocenie) były częstsze u pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją: 32% w porównaniu z odsetkiem 20% w grupie placebo. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego obserwowano częściej dla fumaranu dimetylu niż placebo: 40% vs 31%. Odsetek obserwowanych infekcji był zbliżony w grupie interwencji badanej i w grupie kontrolnej (60% vs 56%). W badaniach klinicznych z randomizacją porównujących fumaran dimetylu z placebo obserwowano zbliżone odsetki zdarzeń ze strony układu moczowego i nerek, za wyjątkiem ketonurii, która występowała częściej w grupie leczonej aktywnie (21% vs 5%).

W badaniu ENDORSE, które jest kontynuacją badań rejestracyjnych zaobserwowano rozwój progresywnej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) u pacjenta leczonego preparatem Tecfidera. Należy mieć jednak na uwadze, że był to pacjent obciążony innymi czynnikami predysponującymi do rozwoju PML, a badanie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy terapią lekiem Tecfidera a wystąpieniem PML jest w toku

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności, a jako komparatory wykorzystano leki immunomodulujące, aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu, tj: interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b:

(Betaferon, Extavia) oraz octan glatirameru (Copaxone). Wnioskodawca założył finansowanie fumaranu dimetylu ze środków publicznych w ramach poszerzonego programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)", gdzie obecnie finansowane są technologie lekowe wybrane jako komparatory dla ocenianej technologii lekowej.

Koszty i efekty zdrowotne oceniano w 40-letnim horyzoncie czasowym odzwierciedlającym aktualną sytuację refundacyjną (brak ograniczenia czasowego do 5 lat dla leczenia immunomodulującego stwardnienia rozsianego w programie lekowym) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

W wyliczeniach uwzględniono koszty takie jak: koszty leków immunomodulujących (fumaran dimetylu (Tecfidera), interferon-beta 1a (Avonex, Rebif 44 mcg), interferon-beta 1b (Betaferon, Extavia), octan glatirameru (Copaxone), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri)), koszty podania leków i monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby, koszty niepełnosprawności, koszty leczenia działań niepożądanych.

Wyniki analizy wskazują, iż wysokość całkowitych kosztów leczenia fumaranem dimetylu ulega zmianie w zależności od przyjętych założeń odnośnie perspektywy, wybranego komparatora oraz wdrożenia mechanizmów RSS dla terapii fumaranem dimetylu.

Z perspektywy NFZ, w wariancie nieuwzględniającym RSS, całkowity koszt leczenia produktem leczniczym Tecfidera jest [redacted] od całkowitego kosztu leczenia preparatami Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia i Copaxone, odpowiednio o ok. [redacted].

W przypadku uwzględnienia RSS, koszt leczenia preparatem Tecfidera [redacted] pozostałych opcji terapeutycznych, a jego [redacted] produktów leczniczych Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia i Copaxone wynosi odpowiednio [redacted].

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), bez uwzględnienia RSS, koszt leczenia lekiem Tecfidera jest [redacted].

W przypadku uwzględnienia RSS, koszt leczenia z wykorzystaniem leku Tecfidera pozostaje [redacted] względem leczenia preparatami Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia i Copaxone, odpowiednio o [redacted].

Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ oszacowana w wariancie podstawowym analizy dla fumaranu diemetylu (Tecfidera), bez uwzględnienia RSS, waha się od ok. 197 941,97 zł/QALY, dla porównania z Copaxone, do 363 759,02 zł/QALY, dla porównania z lekiem Avonex. Pośrednie wartości ICUR względem pozostałych komparatorów, tj. Rebifu, Betaferonu oraz Extavii wynoszą odpowiednio 340 973 zł/QALY, 256 496 zł/QALY, 275 390 zł/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS, najniższą wartość współczynnika ICUR otrzymano dla porównania z lekiem Rebif - 57 312,50 zł/QALY, natomiast najwyższą w przypadku porównania z lekiem Extavia - 167 101,09 zł/QALY. Dla pozostałych komparatorów, tj. Avonexu, Betaferonu oraz Copaxonu oszacowane wartości ICUR wyniosły: 141 466 zł, 148 207 zł oraz 65 655 zł/QALY.

Wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), bez uwzględnienia RSS, wahają się od 159 363,59 zł/QALY, dla porównania z Copaxone, do 335 820,70 zł/QALY, dla porównania z Avonex. Pośrednie wartości ICUR względem pozostałych komparatorów, tj. Rebifu, Betaferonu oraz Extavii wynoszą odpowiednio 311 314 zł/QALY, 221 470 zł/QALY i 240 365 zł/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS, najniższą wartość współczynnika ICUR otrzymano dla porównania z lekiem Rebif - 27 652,77zł/QALY, natomiast najwyższą w przypadku porównania z Extavia - 132 075,00 zł/QALY. Dla pozostałych komparatorów, tj. Avonexu, Betaferonu oraz Copaxonu oszacowane wartości ICUR wyniosły: 113 528 zł/QALY, 113 181 zł/QALY, 27 076 zł/QALY.

Wartości progowe ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Tecfidera 120 mg x 14 kaps. oraz Tecfidera 240 mg x 56 kaps., z uwzględnieniem aktualnego proggu opłacalności kosztowej, wynoszącego 119 577 zł/QALY, wynoszą dla produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) 56 kaps. x 240 mg:

– z perspektywy NFZ: [redacted] zł, dla porównania z Extavia, do [redacted] dla porównania z Copaxone,

– z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent): od [redacted] zł, dla porównania z Extavia, do [redacted] zł, dla porównania z Copaxone.

Natomiast dla produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) 14 kaps. x 120 mg progowe ceny zbytu netto wynoszą:

– z perspektywy NFZ: od [redacted] zł, dla porównania z Extavia, do [redacted] zł, dla porównania z Copaxone,

– z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent): od [redacted] zł, dla porównania z Extavi, do [redacted] zł, dla porównania z Copaxone.

Wartości progowej ceny zbytu dla wnioskowanych prezentacji produktu leczniczego Tecfidera pozostają stałe niezależnie od implementacji lub braku mechanizmów RSS.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała zmiany wyników dla parametru ICUR względem analizy podstawowej, które wpływają na zmianę wnioskowania w sprawie opłacalności kosztowej Tecfidera (zmiana względem proggu opłacalności kosztowej (119 577 zł/QALYG)):

– dla porównania Tecfidery z Avonex, Betafetrone oraz Extavia, w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS, przy zastosowaniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, otrzymana wartość współczynnika ICUR była poniżej proggu opłacalności kosztowej;

– dla porównania Tecfidery z Avonex i Betaferon, w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent), z uwzględnieniem RSS, przy zastosowaniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych, horyzontu czasowego 20 lat oraz przy rezygnacji z uwzględniania działań niepożądanych, wartość współczynnika ICUR przekraczała próg opłacalności kosztowej;

– dla porównania Tecfidery z Extavia, w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent), z uwzględnieniem RSS, przy zastosowaniu stopy dyskontowej 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, wartość ICUR była poniżej proggu opłacalności kosztowej;

– dla porównania Tecfidery z Copaxone, w perspektywie NFZ, bez uwzględnienia RSS oraz w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent), bez RSS, przy uwzględnieniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, w przeciwieństwie do analizy podstawowej, wartość ICUR była poniżej wartości proggu opłacalności kosztowej.

Testowane zmiany ww. parametrów nie generowały zmian w progowej cenie zbytu netto, które mogłyby wpływać na końcowe wnioskowanie.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące przewagi wnioskowanej technologii w odniesieniu do punktu końcowego ARR (ang. *annual relapse rate*) – wskaźnik rocznej częstości rzutów nad technologią alternatywną (octanem glatirameru), dotychczas refundowaną w danym wskazaniu. W związku z powyższym, należy uznać, iż okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacji, nie zachodzą.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca ocenił wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), związane z finansowaniem produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „*Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10 G35)*”, gdzie obecnie finansowane są stosowane w ocenianym wskazaniu preparaty zawierające interferon beta-1a i interferon beta-1b oraz octan glatirameru.

Postulowane przez wnioskodawcę warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej, w obrębie której znajdą się preparaty Tecfidera 14 kapsułek po 120 mg (inicjacja leczenia przez 7 pierwszych dni terapii) oraz Tecfidera 56 kapsułek po 240 mg (kontynuacja terapii).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia rzutów choroby. Według szacunków przedstawionych przez wnioskodawcę liczba chorych leczonych fumaranem dimetylu w latach 2015-2018 (4-letni horyzont czasowy analizy) będzie rosła od około [redacted] w pierwszym roku do około [redacted] w czwartym roku refundacji.

W scenariuszu nowym chorzy przystępujący do leczenia w ramach programu lekowego, oprócz terapii interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru w I linii mogą być leczeni fumaranem dimetylu. Do terapii mogą przystępować także pacjenci zmieniający leczenie na skutek częściowej nieskuteczności otrzymywanego leczenia lub chorzy, u których wystąpiły działania niepożądane wymagające zmiany leku. Jednocześnie, wnioskodawca założył, iż w horyzoncie analizy będzie następował stopniowy wzrost udziałów fumaranu dimetylu w rynku leków modyfikujących przebieg MS. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym, udziały w rynku dla wnioskowanego produktu leczniczego w latach 2015, 2016, 2017 oraz 2018 będą wynosić odpowiednio [redacted] [redacted] będzie odbywał się kosztem spadku udziałów innych preparatów w stosunku do scenariusza istniejącego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy [redacted] w rynku preparatów na SM [redacted] wystąpi w przypadku [redacted] Wprowadzenie do finansowania ocenianej technologii wg wnioskodawcy wpłynie [redacted] [redacted] ale także produktów stosowanych jako kolejna linia terapii SM (fingolimodu oraz natalizumabu).

Wyniki analizy wykazały, że objęcie finansowaniem fumaranu dimetylu wiąże się z [redacted] [redacted] po stronie płatnika publicznego. Koszty inkrementalne dla scenariusza podstawowego, w wariantcie nieuwzględniającym RSS dla produktu leczniczego Tecfidera, wyniosą odpowiednio [redacted] w 2015 r., [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r. oraz [redacted] w 2018 r. Wdrożenie proponowanego przez wnioskodawcę RSS będzie generować [redacted] dla systemu ochrony zdrowia począwszy [redacted] natomiast dla pierwszego roku finansowania (2015 r.) wykazano dodatkowy koszt inkrementalny po stronie płatnika publicznego związany z refundacją produktu leczniczego Tecfidera wynoszący [redacted] [redacted] będą wynikać głównie z tytułu redukcji kosztu innych leków modyfikujących przebieg choroby (od ok. 5,5 mln zł w 2 roku do ok. 20,3 mln zł w 4 roku), wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w PL (od ok. 79,9 tys. zł do 801 tys. zł) oraz liczby rzutów SM leczonych szpitalnie (do ok. 260 tys. zł i 1,0 mln zł w latach 2015 i 2018).

Wyniki inkrementalne dla scenariuszy skrajnych przedstawione przez wnioskodawcę są zbieżne z wynikami scenariusza podstawowego. Dla wariantu minimalnego, zakładającego mniejszy udział preparatu Tecfidera w rynku leków modyfikujących przebieg choroby finansowanych w ramach PL, objęcie refundacją preparatu Tecfidera bez RSS spowoduje [redacted] całkowitych wydatków płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku refundacji [redacted] w 4 roku. Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS, wystąpią [redacted] dla systemu ochrony zdrowia [redacted] w wysokości, odpowiednio: [redacted]



W przypadku wariantu maksymalnego [redacted] w rynku leków modyfikujących przebieg choroby finansowanych w ramach PL), koszt bez RSS dla preparatu Tecfidera w stosunku do scenariusza istniejącego [redacted] odpowiednio o [redacted] w 2015 roku i o ok. [redacted] w 2018 roku. Wyniki analizy wariantu maksymalnego przy uwzględnieniu RSS dla preparatu Tecfidera wskazują na [redacted] całkowitych kosztów w pierwszym roku finansowania ocenianej technologii w wysokości [redacted] kosztów inkrementalnych [redacted]

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Aktualnie obowiązujący program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” oraz wnioskowany o tej samej nazwie (w ramach którego oprócz interferonu-1a, interferonu-1b oraz octanu glatirameru proponowane jest objęcie refundacją fumaranu dimetylu) są ze sobą spójne w kontekście zapisów kryteriów włączenia, wykluczenia, przeciwwskazań do stosowania leczenia immunomodulującego. Dodatkowe zapisy wnioskowanego programu lekowego związane z terapią fumaranem dimetylu obejmują natomiast: badanie funkcji nerek i wątroby (po 3 i 6 mies. terapii, a następnie co 6 do 12 mies. oraz wg wskazań klinicznych), morfologię krwi z rozmazem (wykonywane po pierwszych 6 mies. a następnie co 6 do 12 mies. oraz wg wskazań klinicznych), rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu po każdym 12 mies. leczenia oraz badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie (wykonywane po każdym 12 mies. leczenia w programie). Dwa ostatnie punkty są identyczne do badań określonych dla monitorowania leczenia octanem glatirameru.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Celem analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez Wnioskodawcę było odnalezienie mechanizmów, których zastosowanie spowoduje uwolnienie środków publicznych o wartości co najmniej pokrywającej dodatkowe wydatki wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Tecfidera finansowanego w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na objęciu finansowaniem kolejnego odpowiednika w danej grupie limitowej, z ceną, zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, na poziomie nie wyższym niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Wybrano lek Trastuzumab, który jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego (refundacja 100%), a dla którego zbliża się koniec okresu ochrony patentowej.

W analizie racjonalizacyjnej, przeprowadzanej w horyzoncie 4 lat (horyzont zgodnych z analizą wpływu na system ochrony zdrowia), wykazano oszczędności wynoszące od 57 014 262 zł (wariant minimalny) do 57 408 588 zł (wariant maksymalny).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych uwzględniających zastosowanie preparatu Tecfidera. Jest to najprawdopodobniej związane z niedawną datą dopuszczenia do obrotu tego leku na terenie Unii Europejskiej (30 stycznia 2014 r.) oraz USA (27 marca 2013 r.). Odnaleziono jedynie informację, że produkt leczniczy Tecfidera będzie uwzględniony w najnowszych wytycznych klinicznych NICE dotyczących leczenia MS, które do dnia 1.12.2014 r. nie zostały opublikowane na stronie internetowej NICE.

Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów, z których 4 dokumenty odnosiły się pozytywnie do refundacji produktu leczniczego Tecfidera. Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium) oraz NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z 2014 r. zalecają wdrożenie Programu Dostępu Pacjentów (ang. *Patient Access Scheme*) polegającego na dostarczaniu leku przez producenta po obniżonej cenie. Dodatkowo NICE rekomenduje lek jedynie u chorych nieposiadających wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Rekomendacja HAS (Haute Autorité de Santé) z 2014 r. zaleca również refundację fumaranu dimetylu w leczeniu RRMS pomimo braku badań porównujących bezpośrednio lek Tecfidera z innymi lekami. Zalecany poziom odpłatności wynosi 65%. Pozytywna rekomendacja CDEC (The Canadian Drug Expert Committee) z 2013 r. zawęża docelową populację do pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie do stosowania lub nie wykazują odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym z preparatów zawierających interferon-1b lub octan glatirameru, a także znajdują się pod opieką neurologa posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu oraz leczeniu stwardnienia rozsianego.

PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) w dokumencie z 2013 r. nie rekomenduje włączenia preparatu Tecfidera na listę leków finansowanych ze środków publicznych z uwagi na niewystarczające dowody odnośnie równoważnej skuteczności fumaranu dimetylu względem innych substancji stosowanych w I linii terapii RRMS – interferonu-1a, interferonu 1-b, octanu glatirameru oraz względem fingolimodu (II linia leczenia).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.09.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-362-(1)/BR/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 14 kapsułek w blistrach, kod EAN 0646520415445; Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 56 kapsułek w blistrach, kod EAN 0646520415452; we wskazaniu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35), na podstawie art. 35 ust 1. 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 351/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde (fumaran dimetylu) (EAN: 0646520415445) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde (fumaran dimetylu) (EAN: 0646520415452) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 351/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde (fumaran dimetylu) (EAN: 0646520415445) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde (fumaran dimetylu) (EAN: 0646520415452) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów
3. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-30/2014