

<b>Principio attivo (nome commerciale)</b>	Dimetilfumarato (TECFIDERA)	
<b>Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta</b>	<p>Tecfidera 14 cps da 120 mg, 56 cps da 240 mg capsule rigide gastroresistenti.</p> <p>Posologia: la dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno.</p> <p>La riduzione temporanea della dose a 120 mg due volte al giorno può ridurre l'insorgenza di rossore (flushing) e di reazioni avverse gastrointestinali. Entro 1 mese, deve essere ripresa la dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno.</p> <p>Confezione da 14 cps da 120 mg Prezzo al pubblico: 214,68 Euro, prezzo Ex-factory: 130,07 Euro</p> <p>Confezione da 56 cps da 240 mg Prezzo al pubblico: 1.717,37, prezzo Ex-factory: 1040,58</p> <p>Regime di rimborsabilità: classe A Ditta: Biogen</p>	
<b>Indicazione terapeutica</b>	Tecfidera è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente	
<b>Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)</b>	Dal momento che il trattamento con Tecfidera è cronico, è stato calcolato il costo per un anno di terapia il quale, considerando l'impiego di una confezione da 120 mg e di 13 confezioni d 240 mg, è di circa 13.600 euro.	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
<b>Uso potenziale in Area Vasta</b>	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua (euro)	Non disponibile
<b>Comparator</b>	Interferone-beta, glatiramer acetato e teriflunomide.	

### Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Sclerosi multipla recidivante-remittente	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno (BID) (410)	Dimetilfumarato 240 mg tre volte al giorno (TRI) (416)	placebo (408)	Proporzione di pazienti con una ricaduta entro i due anni	BID vs placebo: 27% vs 46% HR= 0,51(95%CI:0,40-0,66); p<0,001  TRI vs placebo: 26% vs 46% HR= 0,50 (95%CI: 0,39 – 0,65); p<0,001	Gold et al 2012 <sup>1</sup>
				Numero di lesioni captanti gadolinio	BID vs placebo: 0,1±0,6 vs 1,8±4,2 OR= 0,10 (0,05–0,22) p<0,001  TRI vs placebo: 1,8±4,2 vs 0,5±1,7 OR=0,27 (0,15–0,46) p<0,001	
				Percentuale di ricadute annualizzata	BID vs placebo: HR=0,47 (0,37–0,61) p<0,001  TRI vs placebo: HR=0,52 (0,40–0,67)	



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • direzione@estav-centro.toscana.it

					p<0,001	
				Percentuale di pazienti con progressione sostenuta per 12 settimane	<p>BID vs placebo: 16% vs 27% HR= 0,62 (95%CI:0,44–0,87) p&lt;0,001</p> <p>TRI vs placebo: 18% vs 27% HR= 0,66 (95%CI:0,48–0,92) p=0,01</p>	
Sclerosi multipla recidivante-remittente	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno (BID) (359)	Dimetilfumarato 240 mg tre volte al giorno (TRI) (345)	placebo (363) glatiramer (350)	Percentuale di pazienti con una ricaduta entro i due anni	<p>BID vs placebo: 29% vs 41%; HR= 0,66 (0,51–0,86) p≤0,01</p> <p>TRI vs placebo: 24% vs 41%; HR= 0,55 (0,42–0,73) p≤0,01</p> <p>glatiramer vs placebo: 32% vs 41%; HR= 0,71 (0,55–0,92) p≤0,01</p>	Fox et al. 2012 <sup>2</sup>
				Numero di nuove lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica cerebrale a 2 anni	<p>BID vs placebo: 5,1(95%CI: 3,9 - 6,6) vs 17,4(95%CI: 13,5 – 22,4) p&lt;0,001</p> <p>TRI vs placebo: 4,7(95%CI:3,6 -6,2) vs 17,4(95%CI: 13,5 – 22,4) p&lt;0,001</p>	



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

					glatiramer vs placebo: 8,0(95%CI: 6,3 – 10,2) vs 17,4(95%CI: 13,5 – 22,4) p<0,001
				Numero di nuove lesioni ipointense in T1 alla risonanza magnetica cerebrale a 2 anni	BID vs placebo: 3(95%CI:2,3 – 4) vs 7(95%CI:5,3 – 9,2) p<0,001  TRI vs placebo:2,4(95%CI:1,8 – 3,2) vs 7(95%CI:5,3 – 9,2) p<0,001  glatiramer vs placebo: 4,1(95%CI:0,42 – 0,85) vs 7(95%CI:5,3 – 9,2) p<0,001
				Proporzione di pazienti con progressione sostenuta per 12 settimane	BID vs placebo: HR= 0,79(95%CI: 0,52 – 1,19) p=0,25  TRI vs placebo: HR= 0,76(95%CI: 0,50 – 1,16) p=0,20  glatiramer vs placebo: HR= 0,93(0,63 – 1,37) p=0,70

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni, riportate in entrambi i gruppi di pazienti sono state: vampate, nasofaringite, mal di testa, diarrea, infezione del tratto urinario, nausea, infezioni del tratto respiratorio superiore.



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • direzione@estav-centro.toscana.it

### Confronti indiretti

Indicazione	Trattamento sperimentale	Comparator	End-point	Risultato	Autore (anno)
Sclerosi multipla recidivante-remittente	Dimetilfumarato	Interferone beta	Percentuale di ricadute annualizzata	RR= 0,76(95%CI: 0,639 – 0,904)	Hutchinson et al. 2014 <sup>3</sup>
		Glatiramer		RR= 0,795(95%CI: 0,668 – 0,947)	
		teriflunomide 14 mg		RR= 0,775(95%CI: 0,614 – 0,979)	

### Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro/confezione)	Numero di confezioni per un anno di trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Dimetilfumarato (TECFIDERA)	14 cpr da 120 mg	130,07	1	13.658	Nuovo prodotto
	56 cpr da 240 mg	1.040,58	13		

### Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • direzione@estav-centro.toscana.it

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro/confezione)	Numero di confezioni per un anno di trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Teriflunomide (AUBAGIO)	28 cpr da 14 mg	695,65	13	9.043	637/14
Interferone beta 1a (AVONEX) Una volta la settimana	4 SIR. 30 MCG+ 4AGHI	689,81	13	8.967	510/14-24m
	IM 4PEN 30MCG/0,5ML+4AG	689,81			
Interferone beta 1a (REBIF) 3 volte a settimana	22 MCG/0,5 ML * SC 4 CARTUCCE 12.000.000 UI/ML	688,62	1	11.778	510/14-24m
	44 MCG/0,5 ML * SC 4 CARTUCCE 24.000.000 UI/ML	924,15	12		510/14-24m
	12SIR 22 MCG 6000000UI	686,78	1	11.786	510/14-24m
	12SIR 44MCG 12000000UI	924,81	12		
	SC 12PEN 6000000UI 22MCG	682,89	1	11.701	510/14-24m
	SC 12PEN 12000000UI 44MCG	918,22	12		
Interferone beta 1A (EXTAVIA) a giorni alterni	SC 15FL 250MCG/ML+15SI	509,85	13	6.628	510/14-24m
Glatiramer acetato (COPAXONE)	SC 28SIR 20MG/ML	665,80	13	8.655	510/14-24m



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • direzione@estav-centro.toscana.it

<b>Rapporto costo-efficacia (se applicabile)</b>	<p>La ricerca ha selezionato un unico studio. Si tratta di un'analisi di costo-efficacia tra fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato e interferone beta 1A nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente.<sup>4</sup></p> <p>Secondo questo studio il dimetilfumarato sembra avere un profilo dominante rispetto alle altre opzioni terapeutiche. Tuttavia, questo risultato deve essere interpretato con cautela dal momento che è stato ottenuto utilizzando un modello di simulazione.</p> <p>Ricerca Medline condotta il 09/10/2015 con le parole chiave: "dimetyl fumarate AND (cost[titl] OR economic[titl])".</p>
<b>Report di HTA (se applicabile)</b>	<p>E' disponibile un report realizzato dal NICE pubblicato ad agosto 2014.<sup>5</sup></p> <p>Secondo l'agenzia inglese, il dimetilfumarato può essere considerato una valida opzione terapeutica per il trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente a patto che non venga usato in pazienti con sclerosi multipla severa a rapida evoluzione o altamente attiva e ad un costo di scontato, definito tramite un "patient access scheme".</p> <p>Nel report del NICE, il dimetilfumarato è stato confrontato, ai fini dell'analisi farmaco economica, con il glatiramer acetato. IL risultato di tale analisi ha rilevato un rapporto di costo-efficacia di 27.700 sterline per QALY guadagnato (38.200 Euro circa), considerando un costo incrementale di 7.209 sterline (9.940 Euro circa) ed un beneficio incrementale di 0,26 QALYs<sup>5</sup>.</p>
<b>Classificazione innovazione<sup>6-7</sup></b>	Innovativo
<b>Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro</b>	Non disponibile
<b>Data di redazione della scheda</b>	20/02/2015
<b>Estensore della scheda</b>	Valeria Fadda
<b>Data di aggiornamento della scheda</b>	09/10/2015
<b>Commenti dell'estensore della scheda</b>	<p>L'efficacia di dimetilfumarato è stata valutata in due RCT dove il comparator era placebo<sup>1</sup> e placebo e glatiramer.<sup>2</sup> Tecfidera si è dimostrato superiore al placebo in termini di proporzione di pazienti con ricaduta a due anni e numero di lesioni captanti gadolinio, inoltre è risultato superiore nei confronti di glatiramer e placebo riguardo alla percentuale di ricadute annualizzata a due anni e al minor numero di lesioni in T1 e T2, non è invece risultato più efficace né nel confronto con il placebo né in quello con glatiramer in termini di percentuale di pazienti con progressione sostenuta</p>



	<p>per 12 settimane<sup>1-2</sup>.</p> <p>I risultati di un confronto indiretto indicano una sua superiorità in termini di minor numero di ricadute annualizzate quando confrontato con l'interferone beta 1A e teriflunomide.<sup>3</sup> Tuttavia, per definire il profilo clinico del dimetilfumarato servono studi controllati verso le varie altre alternative terapeutiche (teriflunomide, interferone beta 1a e glatiramer).</p> <p>Dal punto di vista economico, il costo di trattamento annuo per paziente con dimetilfumarato è superiore a quello delle altre alternative terapeutiche.</p>
<b>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</b>	
<b>Richiesta portale numero:</b>	15241

Abbreviazioni: ND, non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo Tipo C (nessuno studio comparativo).

## BIBLIOGRAFIA

1. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al.. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1098-107. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2362.
2. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
3. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. Curr Med Res Opin. 2014 Apr;30(4):613-27. doi: 10.1185/03007995.2013.863755.
4. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost Effectiveness of Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl Fumarate and Intramuscular Interferon-β1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2015 Jan;29(1):71-81. doi: 10.1007/s40263-014-0207-x.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). CE technology appraisal guidance [TA320]. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2014. Disponibile al sito: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320>. Ultimo accesso: 04/03/2015
6. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it>. Ultimo accesso: 04/03/2015).
7. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. Int J Clin Pharm. 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2.



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)