



Rekomendacja nr 24/2020

z dnia 20 marca 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego: Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) we
wskazaniach: zespół opuszkowo-rzekomopuszkowy w przebiegu
stwardnienia zanikowego bocznego oraz zespół rzekomopuszkowy
w przebiegu choroby neuronu ruchowego**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) we wskazaniach zespół opuszkowo-rzekomopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego oraz zespół rzekomopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna), kapsułki à 20mg/10mg, we wskazaniach zespół opuszkowo-rzekomopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego oraz zespół w przebiegu choroby neuronu ruchowego.

Należy mieć na uwadze, że obecnie w Polsce jest dostępny produkt leczniczy zawierający substancję czynną dekstrometorfan i jest on dostępny dla pacjentów bez recepty w aptekach, ale nie ma dostępnego produktu, w skład którego wchodziłaby chinidyna. Tym samym oceniany produkt jest jedynym złożeniem tych dwóch substancji, które zgodnie z wytycznymi można zastosować w ocenianym wskazaniu.

Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące niestabilności emocjonalnej u chorych na stwardnienie zanikowe boczne wymieniają dekstrometorfan i chinidynę jako opcję terapeutyczną w leczeniu labilności emocjonalnej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badania randomizowane: STAR (publikacje: Pioro 2010, Pioro 2010b, Pioro 2017) oraz NCT01806857 (publikacje: Smith 2017, Green 2018). Należy zauważyć, że odnalezione badania obejmują



pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym jako chorobą zasadniczą, jednakże dotyczą leczenia labilności emocjonalnej/ nietrzymania afektu (PBA – ang. *pseudobulbar affect*) (badanie STAR) oraz leczenia objawów związanych z zespołem opuszkowym (NCT01806857).

Zgodnie z wynikami badania STAR po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z placebo (PLC) w zakresie punktów końcowych: częstość występowania epizodów PBA, liczba epizodów ogółem u pacjentów z PBA, liczba dni wolnych od epizodów PBA, średni wynik oceny w skali CNS-LS.

W badaniu NCT01806857 raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z placebo w punktach końcowych dotyczących wyniku w skali CNS-BFS oraz wyników w skali. Stosowanie leku nie wpływało jednak na wyniki dla domen z zakresu motoryki i oddychania.

Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu STAR wykazała, że odsetek pacjentów zgłaszających występowanie zdarzeń niepożądanych był podobny we wszystkich grupach uczestniczących w badaniu. Wśród często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych (u $\geq 10\%$ pacjentów) odnotowano upadki, zawroty i bóle głowy, nudności, biegunkę, senność i zmęczenie. Natomiast zgodnie z wynikami oceny bezpieczeństwa na podstawie badania NCT01806857 najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania leku były zaparcia, biegunka, nudności i zawroty głowy.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, między innymi brak dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności leczenia wnioskowaną technologią lekową we wnioskowanych wskazaniach, a jedynie do jednego z ich objawów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w roku 2018 wpłynęły łącznie 3 wnioski o refundację 14 opakowań w ramach importu docelowego produktu leczniczego Nuedexta w analizowanym wskazaniu, jednak żaden nie został rozpatrzony pozytywnie.

Oszacowany roczny koszt terapii jednego pacjenta (dawkowanie wg FDA) wynosi ok. 73,4 tys. zł z perspektywy NFZ oraz ok. 40 zł z perspektywy pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna), kapsułki \dot{a} 20mg/10mg, we wskazaniach: zespół opuszkowo-rzekomooopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego oraz zespół rzekomooopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego stwardnienie zanikowe boczne, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357).

Problem zdrowotny

Należy mieć na uwadze, że wnioskowane wskazania są zbieżne ze wskazaniem stwardnienie boczne zanikowe.

Stwardnienie boczne zanikowe (łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*, SLA lub ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) jest również znane jako choroba neuronu ruchowego. Jest to postępująca choroba neurodegeneracyjna, o nieznanym etiologii i patogenezie, prowadząca do uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego. Neurony ruchowe zlokalizowane są w rdzeniu kręgowym, opuszce i w korze ruchowej.

Ze względu na początkową lokalizację objawów wyróżnia się dwie postaci choroby – postać z początkowymi objawami zlokalizowanymi w kończynach (kończynową (ang. *limb onset*) stanowiącą około 3/4 przypadków ALS) oraz postać z początkowymi zaburzeniami mowy i połykania (opuszkową (ang. *bulbar onset*) stanowiącą około 1/4 przypadków ALS). Objawy rzekomoopuszkowe, takie jak labilność emocjonalna i nadmierne ziewanie, występują w większości przypadków.

Około dwie trzecie pacjentów z ALS ma klasyczną postać (choroba Charcota-Marie-Tootha). Najczęściej choroba ujawnia się w postaci ogniskowego zaniku i osłabienia mięśni w obrębie mięśni dłoni, przedramion albo ramion w kończynach górnych oraz proksymalnie w obrębie uda, albo dystalnie w mięśniach kończyn dolnych. U niektórych pacjentów początkowo pierwszym objawem jest parapareza spastyczna kończyn dolnych. W typowym ALS nie występują zaburzenia zwieraczowe ani zaburzenia czucia. W postaciach o początku opuszkowym rozwija się dyzartria (zaburzenie mowy polegające na niewłaściwej artykulacji), która początkowo może być zauważalna po spożyciu małej ilości alkoholu, prowadząca zazwyczaj w ciągu 6-12 miesięcy do pełnej anartrii (zaburzenie mowy polegające na niemożności tworzenia artykułowanych dźwięków). Rzadko zaburzenia mowy są poprzedzone dysfagią dla pokarmów stałych lub płynnych.

Zapadalność ALS wynosi od 4-6 na 100 000 osób. W populacji polskiej można zatem ocenić liczbę chorych na około 2-3 tysięcy. Średni wiek zachorowania przypada na V-VI dekadę życia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nuedexta, lek jest wskazany do objawowego leczenia nietrzymania afektu (ang. *pseudobulbar affect*, PBA) u osób dorosłych. W związku z tym problem zdrowotny zdecydowano się poszerzyć o opis tego konkretnego objawu.

PBA czyli labilność emocjonalna, charakteryzuje się niekontrolowanym i niewłaściwym płaczem lub śmiechem. Występuje najczęściej u osób chorujących na ALS z zespołem rzekomoopuszkowym, który objawia się trudnością z połykaniem i mówieniem.

PBA często jest mylone z depresją. Mimo, że często PBA nie jest uznawane za część ALS, to doświadczają go od 15 do 45% osób chorujących na ALS. Objawy niekontrolowanego płaczu są częstsze niż niekontrolowany śmiech.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu PBA nie istnieje alternatywna technologia medyczna.

Natomiast w terapii ALS obecnie stosuje się leki przeciwdepresyjne: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*, TLPD), selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), kwas walproinowy oraz lit.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Nuedexta nie posiada aktualnego dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej, informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie opisu produktu leczniczego Nuedexta, odnalezionego na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie FDA substancją czynną produktu leczniczego Nuedexta jest dekstrometorfan (antagonista receptora NMDA i agonista sigma-1) oraz chinidyna (inhibitor CYP450 2D6). Chinidyna zwiększa poziom dekstrometorfanu w osoczu poprzez hamowanie

kompetencyjne cytochromu P450 2D6, który katalizuje szlak biotransformacji dekstrometorfanu. Nie jest znany dokładny, za pośrednictwem którego dekstrometorfan wykazuje działanie lecznicze u pacjentów z nietrzymaniem afektu.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie dotyczy zespołu opuszkowo-rzekomoopuszkowego w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego oraz zespołu rzekomoopuszkowego w przebiegu choroby neuronu ruchowego. Natomiast według dokumentu FDA wskazanie rejestracyjne leku obejmuje objawowe leczenie nietrzymania afektu (PBA) u osób dorosłych z chorobami zasadniczymi, w tym ze stwardnieniem zanikowym bocznym lub stwardnieniem rozsianym. Zatem wskazanie wnioskowane nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2018 r. we wnioskowanym wskazaniu, w ramach importu docelowego, zostało sprowadzonych 14 opakowań produktu leczniczego Nuedexta dla 3 pacjentów (3 unikalne nr PESEL we wnioskach refundacyjnych). Żaden z trzech wniosków refundacyjnych nie został rozpatrzony pozytywnie.

Autoryzacja produktu leczniczego Nuedexta na rynek europejski została wycofana przez EMA na wniosek podmiotu odpowiedzialnego, który uznał, że nie może zbyć leku w sposób opłacalny w UE z uwagi na koszty monitorowania po wprowadzeniu do obrotu oraz wysokość ceny. Wycofanie nie miało związku z kwestiami bezpieczeństwa czy terapeutycznymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii przeprowadzono na podstawie 2 badań RCT porównujących terapię dekstrometorfan + chinidyna (DMq) z placebo (PLC):

- STAR – NCT00573443 (publikacje: Piro 2010, Piro 2010b, Piro 2017) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, przeprowadzone wśród pacjentów w wieku 18-80 lat z PBA i chorobą zasadniczą: stwardnienie zanikowe boczne (ALS, 60% pacjentów) lub stwardnienie rozsiane (MS, 40% pacjentów). U wszystkich osób badanych występowały istotne klinicznie objawy PBA z wynikiem w skali CNS-LS wynoszącym 13 lub więcej. Interwencja: DMq-30: dekstrometorfan 30 mg + chinidyna 10 mg; DMq-20: dekstrometorfan 20 mg + chinidyna 10 mg. Komparator: PLC. Liczba pacjentów: n=326, w tym grupie DMq-30 n=110; DMq-20 n=107; PLC n=109. Okres obserwacji: 12 tyg. faza zaślepiona + 12 tyg. open-label.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie we wszystkich badanych domenach;

- NCT01806857 (publikacje: Smith 2017, Green 2018) – randomizowane, zaślepione, typu cross-over, przeprowadzone wśród pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem ALS z zespołem opuszkowym objawiającym się dysfagią i/lub dyzartrią. Interwencja: DMq-20: dekstrometorfan 20 mg + chinidyna 10 mg. Komparator: PLC. Liczba pacjentów: n=60, w tym w grupie DMq-20 n=31; PLC n=29. Okres leczenia: 28-30 dni dla każdego ramienia, z 10-15-dniowym okresem *wash-out* pomiędzy.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie we wszystkich badanych domenach. Ponadto uznano, że możliwość przechodzenia pacjentów między schematami dawkowania w trakcie badania (*cross-over*) może wpływać na jakość raportowanych danych.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale:

- Skala CNS-LS (ang. *Center for Neurologic Studies – Lability Scale*); 7-elementowy kwestionariusz do samodzielnego wypełnienia; umożliwia ilościową ocenę częstości i ciężkości epizodów PBA; zakres wyników oceny w skali CNS-LS obejmuje punktację od 7 (brak objawów) do maksymalnie 35; wynik ≥ 13 pkt wskazuje na istotne klinicznie objawy PBA;
- Skala CNS-BFS (ang. *Center for Neurologic Study Bulbar Function Scale*); 7-elementowy kwestionariusz do samodzielnego wypełnienia; składa się z oceny mowy, połykania i ślinienia; zakres wyników obejmuje punktację od 21 (brak objawów) do 112 punktów (poważne objawy opuszkowe);
- Skala BDI-II, skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory, Second Edition*) – skala stosowana w diagnostyce depresji, jest samoopisowym narzędziem do pomiaru nasilenia depresji u pacjentów diagnozowanych psychiatrycznie, dorosłych oraz młodzieży w wieku 13 lat lub starszej; składa się z 21 pozycji; zakres wyników: 14-19 łagodna depresja, 20-28 umiarkowanie ciężka depresja, 29-63 pkt ciężka depresja;
- Skala VAS (ang. *Visual Analog Scale*); metoda służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami;
- Skala ALSFRS (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*) jest instrumentem służącym do oceny sprawności pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym; ocena przeprowadzana jest w porównaniu ze stanem pacjenta przed rozpoznaniem; oceniane domeny: mówienie, połykanie, ślinienie, pisanie ręczne, krojenie jedzenia i używanie sztućców, ubieranie i higiena, chodzenie, chodzenie po schodach i oddychanie; dla każdego parametru „4” oznacza prawidłowe wykonywanie danej czynności, a „0” oznacza całkowity brak zdolności do jej wykonywania;
- Skala Ashworth’a - służy do oceny wzmożonego napięcia mięśniowego (spastyczności). Składa się z 5 stopni (od 0 do 4). Stopień 0 oznacza mięsień bez zwiększonego napięcia, 1 – niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostowania, 2 – bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością, 3 – znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania oraz 4 – kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście.
- Kwestionariusz SF-36 (ang. *Short-form-36*) przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia; składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 0–100. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie, bądź wyższy poziom funkcjonowania.
- Skala NPI (ang. *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*) – zawiera pytania (z 12 domen objawów neuropsychiatrycznych) odnoszące się do stanu emocjonalnego pacjenta, adresowana do osób sprawujących opiekę nad chorymi; ocena dotyczy nasilenia i częstości objawów neuropsychiatrycznych. Dla każdej z kategorii dokonuje się oceny w stosunku do częstotliwości w skali czterostopniowej (1 – sporadycznie, 4 – bardzo często) i głębokości (nasilenia) zaburzeń w skali trzystopniowej (1– łagodne, 3 – głębokie).

Skuteczność

Faza zaślepienia badania STAR (Pioro 2010)

W wyniku porównania terapii dekstrometofanem i chinidyną (DMq) z placebo po 12 tygodniach obserwacji odnotowano następujące istotne statystycznie różnice na korzyść DMq (niezależnie od wielkości dawki DMq-30, DMq-20) względem placebo:

- ✓ o prawie 47% większa redukcja liczby epizodów ogółem u pacjentów z PBA w grupie leczonej dawką DMq-30 i o 49% w grupie leczonej dawką DMq-20 niż w grupie otrzymującej placebo.
Średnia zmiana w zakresie dobowej częstości (liczby) epizodów PBA w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*, analiza ITT) wynosiła:
 - -4,1 epizodów/dzień w grupie DMq-30,
 - -3,9 epizodów/dzień w grupie DMq-20,
 - -3,0 epizodów/dzień w grupie placebo.
- ✓ większa liczba dni wolnych od epizodów PBA w grupach stosujących badany lek (niezależnie od dawki) w porównaniu do grupy PLC (za wyjątkiem 15.dnia obserwacji, gdzie odnotowano niestotne statystycznie różnice dla porównania grupy DMq-20 vs PLC). W badaniu wyniki dotyczące ww. punktu końcowego odczytano z wykresu jako odsetek dni wolnych od epizodu:
 - w 15 dniu badania ok. 59% w grupie DMq-30, 53% w grupie DMq-20, 47% PLC;
 - w 29 dniu badania odpowiednio ok. 68% w grupie DMq-30, 70% w grupie DMq-20, 64% w grupie PLC;
 - w 57 dniu badania odpowiednio ok 73% w grupie DMq-30, 75% w grupie DMq-20, 60% w grupie PLC;
 - w 85 dniu (12 tydz.) badania odpowiednio ok 75% w grupie DMq-30, 80% w grupie DMq-20, 60% w grupie PLC.
- ✓ większy odsetek pacjentów z remisją PBA (definiowaną jako brak epizodów PBA w okresie ostatnich 2 tyg. badania) w grupie DMq-30 (47,3%), w grupie DMq-20 (51,4%) w porównaniu z grupą PLC 29,4%.
- ✓ mniejszy średni wynik oceny w skali CNS-LS. Odnotowano zmniejszenie:
 - o 8,2 punktu w przypadku porównania DMq-30 vs PLC,
 - o 7,5 punktu w przypadku porównania DMq-20 vs PLC,
 - o 5,7 punktu w grupie otrzymującej placebo.
- ✓ lepszy wynik oceny w skali BDI-II na korzyść grupy DMq-30 vs PLC.
- ✓ lepszy wynik oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w przypadku, porównania DMq-30 vs PLC w zakresie zdrowia psychicznego ogółem oraz dwóch domen: funkcjonowanie społeczne oraz poczucie zdrowia psychicznego.

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczonymi DMq w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w punktach końcowych:

- ✓ ocena w skali BDI-II – w przypadku porównania DMq-20 vs PLC;
- ✓ ocena nasilenia i częstości objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI – w przypadku porównania DMq-20 vs PLC oraz DMq-30 vs PLC;
- ✓ ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 – w przypadku porównania DMq-20 vs PLC.

Faza otwarta badania STAR (Pioro 2010b; Brooks 2017)

Grupę 253 pacjentów, którzy ukończyli zaślepioną fazę badania włączono do otwartej fazy przedłużonej (OLE study), w trakcie której podawano produkt NUEDEXTA w dawce dekstrometorfan 30 mg + chinidyna 10 mg (DMq-30) przez kolejne 84 dni. Trwająca 12 tygodni faza otwarta badania wykazała utrzymanie się działania leku zaobserwowanego w okresie z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.

Wyniki w skali CNS-LS ulegały dalszemu obniżaniu:

- ✓ o 2,6 punktu w grupie otrzymującej uprzednio dawkę 30/10 mg,
- ✓ o 2,4 punktu w grupie 20/10 mg,
- ✓ o 3,1 punktu w grupie otrzymującej wcześniej placebo.

Ponadto, autorzy wskazują, że u pacjentów, u których wystąpiła więcej niż 2-dniowa przerwa w otrzymywaniu leku (między fazą zaślepioną, a otwartą) nastąpił nawrót objawów PBA.

Smith 2017

W wyniku porównania terapii dekstrometorfanem i chinidyną (DMq) z placebo po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść w punktach końcowych:

- ✓ wynik w skali CNS-BFS poprawił się, zmniejszając się ze średniej 59,3 po stosowaniu placebo do 53,5 po stosowaniu aktywnego leczenia (różnica 5,8 pkt). Skala CNS-BFS oceniała objawy opuszkowe (ślinienie, mowa i połykanie). Wyniki oceniane w tej skali poprawiły się po zastosowaniu produktu Nuedexta i wyniosły odpowiednio:
 - ślinienie: 15,8 pkt w stosunku do 14,3 pkt, gdy pacjenci nie byli aktywnie leczeni (różnica 1,5 pkt);
 - mowa: 24,6 pkt vs. 22,2 pkt (różnica 2,4 pkt);
 - połykanie: 18,9 pkt vs. 17,1 pkt (różnica 1,8 pkt).
- ✓ wynik w skali ALSFRS (ocena stanu sprawności) – uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść DMq vs PLC w domenie objawów opuszkowych (ślinienie, mowa i połykanie).

Lek nie wpływał jednak na wyniki dla domen z zakresu motoryki i oddychania.

Green 2018

W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej DMq w ramach ocenionych przy użyciu komputerowych analiz mowy:

- ✓ całkowitego czasu trwania przerw w wypowiedzi (d) Cohena 0,73 (95% CI: -1,70; 0,24);
- ✓ proporcja czasu trwania przerwy (definiowana jako całkowity czas trwania przerwy w wypowiedzi w minutach/całkowity czas wypowiedzi w minutach × 100 (%)) (d) Cohena 0,77 (95% CI: -1,75; 0,21);
- ✓ średniego czasu trwania wypowiedzi (d) Cohena 0,52 (95% CI: -0,44; 1,47).

Ocena dokonana przez trzech doświadczonych logopedów nie wykazała poprawy mowy u pacjentów poddanych terapii DM/Q.

Bezpieczeństwo

STAR (Pioro 2010)

Ogółem, odsetek pacjentów zgłaszających występowanie zdarzeń nieporządanych (ang. *adverse events*, AEs) był podobny we wszystkich grupach uczestniczących w badaniu (82,7% os. w grupie DMq-30; 79,4% w grupie DMq-20 oraz 82,6% w grupie PLC).

Odsetki pacjentów zgłaszających poważne AE były również podobne we wszystkich grupach i wynosiły one 7,3% (8 pacjentów) w grupie DMq-30, 8,4% (9 pacjentów) w grupie DMq-20 i 9,2% (10 pacjentów) w grupie placebo. Wystąpienie 2 poważnych AEs (oba w grupie DMq-20) sklasyfikowano jako prawdopodobnie związane z leczeniem.

Odnotowano siedem zgonów, wszystkie w grupie pacjentów z ALS: 3 w grupie DMq-30, 3 w grupie DMq-20 i 1 w grupie placebo. Wszystkie zgony zostały sklasyfikowane jako mające przyczynę związaną z układem oddechowym, która prawdopodobnie jest wynikiem progresji podstawowej choroby neurologicznej. Nie zaobserwowano ostrej niewydolności oddechowej po rozpoczęciu badania leku i nie stwierdzono zgonów z przyczyn sercowych.

Przerwanie leczenia z powodu AEs było częstsze w grupie DMq-20 (9,3%, 10 pacjentów) niż w grupie DMq-30 (5,5%, 6 pacjentów) czy w grupie placebo (1,8%, 2 pacjentów).

Wśród często zgłaszanych AEs ($\geq 10\%$ pacjentów) odnotowano upadki, zawroty i bóle głowy, nudności, biegunkę, senność i zmęczenie. Oznaki życiowe, wyniki badań fizykalnych, spoczynkowa dobową saturacja i inne wartości laboratoryjne nie wykazały znaczących zmian w stosunku do wartości wyjściowych w żadnej z grup leczonych.

Smith 2017

Zgodnie z wynikami badania 5 pacjentów w badaniu doświadczało ciężkich AEs, w tym 2 podczas otrzymywania DMq i 3 podczas fazy placebo. U 1 pacjenta przerwano leczenie ze względu na nawracające nudności i biegunki.

Odnotowano jeden zgon, z powodu niewydolności oddechowej wtórnej w stosunku do ALS (zgon nastąpił podczas włączenia do ramienia badanego).

Autorzy badania wnioskują, iż większość odnotowanych AEs była łagodna lub umiarkowana. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania DMq były zaparcia, biegunka, nudności i zawroty głowy.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

Natomiast zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie FDA, dotyczącym produktu leczniczego Nuedexta najczęstsze działania niepożądane (występowanie u $>3\%$ pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo) obejmują: biegunkę, zawroty głowy, kaszel, wymioty, osłabienie, obrzęki obwodowe, zakażenie dróg moczowych, grype, zwiększoną aktywność GGT i wzdęcia.

Według informacji wskazanych w dokumencie FDA nie wykazano, że lek Nuedexta jest bezpieczny lub skuteczny w innych rodzajach niestabilności emocjonalnej, które zwykle występują na przykład w chorobie Alzheimera czy innych demencjach.

Zgodnie z informacjami wskazanymi w dokumencie FDA wśród ostrzeżeń i środków ostrożności wskazano na trombocytopenię i inne reakcje nadwrażliwości, hepatotoksyczność oraz zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym.

Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu, tj. zespole opuszkowo-rzekomoopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego oraz zespole rzekomoopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego.

Należy zauważyć, że odnalezione badania obejmują pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym, jednak dotyczą leczenia labilności emocjonalnej/nietrzymania afektu (badanie STAR) oraz leczenia objawów związanych z zespołem opuszkowym (publikacja Smith 2017).

W badaniu STAR, w publikacji głównej (Pioro 2010) wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów łącznie, bez wyszczególnienia populacji pacjentów z chorobą zasadniczą ALS.

Brak jest informacji o minimalnej różnicy istotnej klinicznie dla zmian wyników w skalach CNS-LS, CNS-BFS, zaś zmiany odnotowane w tym zakresie w badaniach włączonych do analizy wydają się być niewielkie, rzędu kilku punktów (np. zmiany w skali CNS-LS w fazie zaślepionej STAR oraz w fazie otwartej STAR; zmiany w skali CNS-BFS w badaniu Smith 2017).

Faza otwarta badania STAR (Pioro 2010b; Brooks 2017) dotyczyła wyższego dawkowania, tj. DMq-30, zaś zlecenie MZ dotyczy prezentacji leku odzwierciedlającej dawkowanie DMq-20. Jak wskazują wyniki badań różnice dla niższego dawkowania nie zawsze uzyskały istotność statystyczną względem placebo, wobec czego skuteczność takiej terapii w praktyce klinicznej jest trudna do określenia i przypuszczalnie znikoma.

Wnioskowanie o efektywności terapii zaburza widoczny w badaniach efekt placebo, pacjenci użykiwali zmniejszenie dolegliwości oceniane odpowiednimi skalami również w grupie kontrolnej. W fazie otwartej badania STAR zmiana wyniku w skali CNS-LS była nawet większa niż w grupie badanej.

Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania i nie umożliwiają pełnej oceny analizowanego produktu leczniczego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych pozwalających w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia średnia cena netto sprzedaży leku wynosi 5 490,00 zł. Po uwzględnieniu podatku VAT oraz marży detalicznej cena jednostkowa wynosi 6 031,82 zł, przy czym odpłatność pacjenta wyniesie 3,20 zł za opakowanie.

Przyjmując założenie o dawkowaniu wg dokumentu FDA, tj. 20mg/10mg dwa razy dziennie, roczny koszt terapii dla jednego pacjenta wynosi 73 398,39 zł z perspektywy NFZ i 38,96 zł z perspektywy pacjenta.

Ograniczenia

Uwzględniona w powyższym wyliczeniu cena to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki (dane z ostatnich kilku miesięcy), która może różnić się od aktualnie możliwej do uzyskania.

Nie uzyskano informacji o sprowadzaniu z zagranicy produktów leczniczych możliwych do stosowania jako alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach, zatem nie było możliwe porównanie kosztów ich stosowania.

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w 2018 roku wpłynęły łącznie 3 wnioski o refundację 14 opakowań w ramach importu docelowego produktu leczniczego Nuedexta. Jednak żaden z ww. wniosków nie został rozpatrzony pozytywnie.

Koszt refundacji 14 opakowań, przy założeniach zgodnych z przyjętymi w analizie ekonomicznej, wyniósłby z perspektywy NFZ 84 400,61 zł. Łączna dopłata pacjentów wyniosłaby natomiast 44,80 zł.

Przyjmując założenie, że 3 wnioski dotyczyły 3 unikalnych pacjentów, roczny koszt stosowania u nich produktu leczniczego Nuedexta, zgodnie z dawkowaniem wg dokumentu FDA, tj. 20mg/10mg dwa razy dziennie, roczny koszt terapii dla jednego pacjenta wynosi 220 195,17 zł z perspektywy NFZ.

Ograniczenia

Powyższe oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców obarczone jest niepewnością w szczególności z uwagi na brak jednoznacznych danych o liczebności populacji docelowej.

Należy zaznaczyć, że w piśmie z dnia 21 grudnia 2018 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało o kolejnych 10 wnioskach dotyczących sprowadzenia leku Nuedexta, jednak bez podania liczby wnioskowanych opakowań.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do zaleceń postępowania farmakologicznego w ALS:

- American Academy of Neurology AAN 2009 (USA);
- European Federation of Neurological Societies EFNS 2012 (Europa).

Według AAN 2009 w leczeniu PBA może być pomocny dekstrometorfan i chinidyna, o ile zostały one zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Z kolei EFNS 2012 wskazuje, że w przypadku leczenia niestabilności emocjonalnej należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. Zazwyczaj wystarczającymi lekami przeciwdepresyjnymi są amitryptylina (szczególnie u pacjentów ze ślinotokiem), fluwoksamina i citalopram. Ponadto według EFNS 2012 skuteczne może być leczenie dekstrometorfanem i chinidyną.

Podsumowując, odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące niestrawienia afektu u chorych na stwardnienie zanikowe boczne wymieniają dekstrometorfan i chinidynę jako opcję terapeutyczną w leczeniu labilności emocjonalnej, jednak nie stanowią zalecenia do stosowania tej terapii jako opcji z wyboru.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Nuedexta. Odnaleziono dokument All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) informujący, że lek Nuedexta nie może być zatwierdzony do stosowania w Walii z powodu braku oceny technologii przez AWMSG lub National Institute for Health and Care Excellence (NICE). AWMSG informuje, że producent nie złożył odpowiedniego wniosku, a ponadto rejestracja leku została wycofana.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 19.06.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.6252.2018.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) we wskazaniach: zespół opuszkowo-rzekomooopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego oraz zespół rzekomooopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2020 z dnia 16 marca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Nuedexta (dextromethorphan hydrobromidum + quinidini sulfas) we wskazaniach: zespół opuszkowo-rzekomooopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego, zespół rzekomooopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2020 z dnia 16 marca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Nuedexta (dextromethorphan hydrobromidum + quinidini sulfas) we wskazaniach: zespół opuszkowo-rzekomooopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego, zespół rzekomooopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego.
2. Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) we wskazaniach: zespół opuszkowo-rzekomooopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego, zespół rzekomooopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: OT.4311.11.2019. Data ukończenia: 9 marca 2020 r.