

Rekomendacja nr 37/2021

z dnia 2 kwietnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Edarabid (edarawon), we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Edarabid (edarawon), we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych Edarabid (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Pod uwagę wzięto, że wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, iż riluzol jest jedyną rekomendowaną interwencją w ramach farmakoterapii neuroprotektoryjnej stwardnienia zanikowego bocznego (SLA, łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*; ALS, ang. *amyotrophic lateral sclerosis*), modyfikującej przebieg tej choroby.

Uwzględniono także wyniki klinicznej, do której włączono publikacje Okada 2018, Lunetta 2020 i Vu 2020 oraz publikacje aktualizujące wyniki badań włączonych do analizy klinicznej z 2017 r. (Shefner 2020 i Palumbo 2019).

W odniesieniu do badania Vu 2020, w którym komparatorem był riluzol, wyniki wskazywały na wyższą skuteczność riluzolu (mniejsza ilość hospitalizacji z dowolnej przyczyny, m.in.: związanych z progresją ALS, czy koniecznością przezskórnej gastrostomii endoskopowej; krótszy czas do hospitalizacji, dłuższy czas do zaprzestania leczenia). Zaobserwowane zmniejszenie wyniku skali ALSFRS-R w stosunku do wartości wyjściowej było większe w podgrupie pacjentów leczonych riluzolem, jednakże charakterystyka wyjściowa grup różniła się wartością mediany wyników tejże skali. W grupie edarawaronu wyjściowa wartość była wyższa (38 vs 35), co oznacza, iż w momencie rozpoczęcia badania, objawy ALS były bardziej nasilone w grupie pacjentów stosujących jedynie riluzol.

W publikacji Lunetta 2020 nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących przeżycia między porównywanymi grupami, biorąc pod uwagę oba punkty końcowe: D-50 (punkt czasowy, w którym skala ALSFRS-R (*Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*, Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Bocznego) spada do 24 punktów), oraz 60% FVC (60% natężonej pojemności życiowej, ang. *forced vital capacity*).

Wyniki większości badań, w których komparatorem było placebo, sugerują wolniejszą progresję i lepsze rokowanie u pacjentów z ALS leczonych edarawaronem, bądź brak istotnych różnic. Przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na liczne ograniczenia, m. in.: ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na podstawie badań przeprowadzonych w populacji azjatyckiej. Dodatkowo należy podkreślić, iż badania miały krótkie okresy obserwacji, a część z nich dotyczyła pacjentów, którzy byli na wczesnym etapie choroby.

W rekomendacji nr 80/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r., Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum) we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo wydawanie zgód na refundację Edarabid (edarawon) w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Edarabid, Edaravonum, fiolka á 1,5 mg/ml á 20 ml;

we wskazaniu: 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.).

Zlecenie dotyczy pacjenta dorosłego.

Problem zdrowotny

Stwardnienie boczne zanikowe (SLA, łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*, ALS, ang. *amyotrophic lateral sclerosis*) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, o nieznanym etiologii i patogenezie prowadzącą do uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego.

Okolo dwie trzecie pacjentów z ALS ma klasyczną postać (choroba Charcot). 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. W miarę dalszego postępu choroby u większości pacjentów rozwijają się objawy opuszkowe z niewydolnością oddechową.

Średnie przeżycie od wystąpienia pierwszych objawów ALS wynosi około 2-3 lata dla postaci o początku opuszkowym i 3-5 lat dla przypadków o początku kończynowym.

Średni wiek zachorowania dla ALS wynosi 64 lata. Jedynie w 5% przypadków choroba rozpoczyna się przed 30 rokiem życia, aczkolwiek sporadyczne przypadki o wczesnym początku są obecnie coraz częściej rozpoznawane. Około 10% pacjentów ma wykryte ALS w wieku poniżej 45. r.ż. Tylko około 5% pacjentów przeżywa dłużej niż 10 lat. PMA (postępujący zanik mięśni, ang. *progressive muscular atrophy*) i postać FA (ang. *flail arm*, zespół Vulpian-Bernhardt) mają lepsze rokowanie niż klasyczna postać ALS. Na długość przeżycia ma wpływ umiejscowienie początkowych objawów (początek opuszkowy vs. kończynowy), wiek zachorowania, czas od początkowych objawów do postawienia rozpoznania, czyli opóźnienie w rozpoznaniu; wartość FVC, kategoria choroby według kryteriów El Escorial.

Zapadalność na sporadyczną postać stwardnienia zanikowego bocznego (SALS, ang. *sporadic ALS*) wynosi średnio 1,9 na 100 000/rok w Europie i w Ameryce Północnej. Częstość występowania ALS w populacji ogólnej szacuje się na około 7 na 100 000. Liczbę chorych na ALS w populacji polskiej szacuje się na około 2-3 tysiące.

Riluzol jest jedynym lekiem o udowodnionej niewielkiej skuteczności w przedłużeniu życia u pacjentów z ALS.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne jako jedyną rekomendowaną interwencję w ramach farmakoterapii neuroprotektynnej/modyfikującej przebieg choroby wskazują riluzol.

Aktualnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r., Riluzol PMCS 50 mg (Riluzolum); tabl. powlekane 56 szt.; jest jedynym lekiem refundowanym we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne.

Ponadto do obrotu w Polsce są dopuszczone inne leki zawierające riluzol: Rilutek, Riluzole Zentiva oraz Teglutik.

Biorąc pod uwagę powyższe, komparatorem dla ocenianej technologii jest riluzol.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Edarabid jako substancję czynną zawiera edarawon (edaravonum), który należy do tzw. zmiataczy wolnych rodników i substancja ta została dopuszczona do obrotu w Japonii w roku 2001 w terapii ostrego udaru niedokrwiennego, a w roku 2015 - w leczeniu ALS.

Należy zaznaczyć, iż mechanizm działania leku w ALS nie jest dokładnie poznany.

Wnioskowane wskazanie, tj. stwardnienie zanikowe boczne, zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Produkt leczniczy Edarabid nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

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.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono:

- Okada 2018 – badanie retrospektywne jednośrodkowe oceniające długoterminowy wpływ leczenia edarawonem na przeżycie pacjentów z ALS; N=57 pacjentów:
 - 27 pacjentów [25 (93%) przyjmowało równocześnie riluzol]
 - 30 pacjentów (kontrola) [23 (77%) przyjmowało równocześnie riluzol]
- Lunetta 2020 – badanie obserwacyjne typu „real-world data” pacjentów z ALS leczonych w 39 włoskich ośrodkach oceniające skuteczność leczenia edarawonem (EVN) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną z bazy danych Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials (PRO-ACT). N=621 pacjentów:
 - 331 z ALS leczonych EVN (ostatecznie analizowano wyniki dla 197 pacjentów) (grupa EDARAV-ALS)
 - 290 pacjentów z bazy PRO-ACT (kontrola, grupa PRO-ACT)
- Vu 2020 – badanie obserwacyjne typu „real-world data” weteranów z ALS mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii EVN w porównaniu do riluzolu. N=1038 pacjentów:
 - analizowano 223 pacjentów z ALS z 369 włączonych do analizy (72,6% EVN+riluzol, 27,4% EVN)
 - 669 pacjentów otrzymujących tylko riluzol
 - w wyodrębnionej podgrupie „chronic user” analizowano 96 pacjentów otrzymujących EVN i 424 pacjentów otrzymujących tylko riluzol

Ponadto wykorzystano publikacje aktualizujące dane dot. badań włączonych do analizy klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w 2017 r.:

- Shefner 2020 – analizy post-hoc badania MCI-186-19 przeprowadzone w celu prognozowania wyników grupy placebo z podwójnie zaślepionego badania III fazy. Wskaźnik progresji w grupie badanej został estymowany dla pierwszych 24 tygodni i został wykorzystany do estymacji progresji dla kolejnych 24 tygodni. Estymacja została porównana z faktyczną zmianą w wyniku ALSRS-R u pacjentów, którzy pierwotnie otrzymali edarawon.
- Palumbo 2019 – analizy post-hoc badań MCI-186-16 oraz MCI-186-19 przeprowadzono celem porównania rozkładów zmian w wyniku w skali ALSFRS-R do 24 tygodnia dla całej populacji z obu badań oraz dla subpopulacji placebo (Step 1 i Step 2) z badania MCI-186-16.
 - Step 1: (ang. *efficacy-expected subpopulation*, EESP)
 - Wynik ≥ 2 punkty w każdej z domen skali ALSFRS-R
 - diagnoza ALS: „określony”, „prawdopodobny” lub „prawdopodobny potwierdzony laboratoryjnie” według kryteriów diagnostycznych El Escorial/ Airlie House
 - FVC $\geq 80\%$
 - okres choroby ≤ 3 lat

- Step 2: (ang. *greater-efficacy-expected subpopulation*, dpEESP2y)
 - Wynik ≥ 2 punkty w każdej z domen skali ALSFRS-R
 - diagnoza ALS: "określony" lub "prawdopodobny" według kryteriów diagnostycznych El Escorial/ Airlie House
 - okres choroby ≤ 2 lat
 - FVC $\geq 80\%$

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę wspomnianych powyżej randomizowanych badań:

- NCT00330681 (MCI186-16) - wieloośrodkowe (29 ośrodków w Japonii), podwójnie zaślepione badanie III fazy;
 - okres obserwacji: 36 tyg. (12 tyg. obserwacji wstępnej i 24 tyg. interwencji);
 - liczba pacjentów: ogółem n=206 (w tym w grupie EVN n=102, w grupie placebo (PLC) n=104)
 - interwencja:
 - w grupie EVN: 60 mg/dzień w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min (roztwór w soli fizjologicznej),
 - w grupie PLC: sól fizjologiczna w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min;
- NCT01492686 (MCI186-19) - wieloośrodkowe (31 ośrodków w Japonii), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy;
 - okres obserwacji: 36 tyg. (12 tyg. obserwacji wstępnej i 24 tyg. interwencji);
 - liczba pacjentów: ogółem n=137 (w tym w grupie EVN n=69, w grupie PLC n=68)
 - interwencja:
 - w grupie EVN: 60 mg/dzień w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min (roztwór w soli fizjologicznej),
 - w grupie PLC: sól fizjologiczna w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min;

Skuteczność

Okada 2018

W grupie 27 pacjentów leczonych edarawonem odnotowano istotnie dłuższe przeżycie w porównaniu z grupą kontrolną (n=30). Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 61,0 i 32,5 miesiąca.

Po 6 miesiącach terapii wyniki ALSFRS-R, w stosunku do wartości wyjściowej, były istotnie niższe w grupie EVN w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże zmiany w wynikach ALSFRS-R między grupami nie były istotne po 12 i 18 miesiącach terapii.

Wyniki badania sugerują wolniejszą progresję i lepsze rokowanie u pacjentów z ALS leczonych EVN. Jednakże, jak wskazują również autorzy badania, konieczne są dalsze badania, w tym prospektywne analizy wielośrodkowe.

Wśród 4 pacjentów z grupy EVN, 2 pacjentów kontynuowało leczenie edarawonem, 1 pacjent zmarł w 29 miesiącu terapii, a 1 pacjent przeszedł wentylację dodatnim ciśnieniem przez tracheostomię w 23 miesiącu.

Lunetta 2020

Nie było istotnych różnic między kohortami EDARAV-ALS i PRO-ACT w żadnym z pięciu punktów czasowych (T0, T3, T6, T9, T12). Wyjątek stanowiła różnica między wartością wyjściową (T0) a punktem T3 oraz między wartością wyjściową (T0) a punktem T6 zarówno dla wartości w skali ALSFRS-R (ang. *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*, Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Bocznego), jak i FVC% (ang. *forced vital capacity*, natężona pojemność życiowa), w których wyniki były znacznie wyższe w kohorcie PRO-ACT.

Nie było istotnych różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli D-50 (punkt czasowy, w którym skala ALSFRS-R spada do 24 punktów) i pacjentów, którzy osiągnęli 60% FVC między dwiema kohortami. W trakcie rocznej obserwacji D-50 osiągnęło 46 pacjentów (23,3%) w kohorcie EDARAV-ALS i 62 pacjentów (21,4%) w kohorcie PRO-ACT. Podobne wyniki uzyskano analizując 60% FVC jako punkt końcowy - 51 pacjentów (25,9%) w grupie EDARAV-ALS i 68 pacjentów (23,45%) w grupie PRO-ACT.

Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w zakresie odstępu czasu od pierwszej oceny do czasu osiągnięcia D-50 (EDARAV-ALS 6 miesięcy vs PRO-ACT 7 miesięcy), a także dla 60% FVC (EDARAV-ALS 6 miesięcy vs PRO-ACT 6 miesięcy). Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących przeżycia między porównywanymi grupami, biorąc pod uwagę oba punkty końcowe: D-50 i 60% FVC.

Vu 2020

Wyniki ostrej fazy badania (ang. acute outcomes, w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia)

Wskaźniki śmiertelności były podobne między kohortami pacjentów stosujących edarawon i riluzol. W kohorcie EVN odnotowano znamienne większy odsetek ostrych incydentów hospitalizacji z dowolnej przyczyny (35,4% EVN; 22,0% riluzol). Ponadto czas do hospitalizacji był krótszy w kohorcie EVN (średnio 44,5 dni EVN; 68,2 dni riluzol). Czas do zaprzestania leczenia był krótszy w przypadku EVN (średnio 93,8 dni EVN; 161,8 dni riluzol).

Zmniejszenie wyniku ALSFRS-R w stosunku do wartości wyjściowej było większe w kohorcie leczonej tylko riluzolem (mediana -8 riluzol vs. mediana -2 EVN), co oznacza zwiększenie nasilenia objawów ALS, w tym objawów z układu oddechowego.

Wyniki przewlekłej fazy badania (ang. chronic outcomes, po co najmniej 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia)

Pacjenci leczeni riluzolem (n = 424) mieli dłuższy czas obserwacji w porównaniu do pacjentów leczonych EVN (n = 96) (średnio 403,9 dni riluzol vs. 305,1 dni EVN). Wskaźnik przerwania leczenia był również wyższy w przypadku leczenia riluzolem w porównaniu z EVN (19,3% vs. 11,5%). Współczynniki ryzyka hospitalizacji związanej z progresją ALS i przezskórnej gastrostomii endoskopowej były wyższe w przypadku przyjmowania edarawonu w porównaniu z leczeniem riluzolem.

Zmniejszenie wyniku ALSFRS-R w stosunku do wartości wyjściowej (dostępne dla 4 pacjentów leczonych EVN i 17 pacjentów leczonych riluzolem) było większe w podgrupie pacjentów leczonych riluzolem (mediana -8 dla riluzolu; mediana -3,5 dla EVN).

Współczynniki zgonów (na 100 pacjento-lat) były niższe dla EVN (29,3 riluzol; 18,0 EVN), jednakże nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Publikacje aktualizujące dot. badań włączonych do analizy klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w 2017 (analizy post-hoc)

Palumbo 2019

Na koniec 24 tygodnia, zarówno w grupie placebo, jak i w grupie edarawonu, w badaniu MCI-186-16, mediana zmiany wyniku ALSFRS-R wyniosła -4.

W grupie placebo u pacjentów z minimalną progresją, średnia zmiany w wyniku ALSFRS-R wyniosła -0,13 punktów na miesiąc. Odsetek pacjentów ze stwierdzoną powolną progresją w subpopulacji Step 2 badania MCI-186-16, wyniósł 53% w porównaniu do 63% oraz 62% w całej populacji oraz subpopulacji Step 1 tego badania.

Po porównaniu kryteriów włączenia pacjentów z badania MCI-186-19 do kryteriów z badania MCI-186-16, 74% (48/65) pacjentów z grupy placebo, zaklasyfikowanych jako „wolna progresja”, nie zostałyby włączonych do badania MCI-186-19. 64% (23/36) pacjentów z grupy placebo, zaklasyfikowanych jako „minimalna progresja”, nie zostałyby włączonych do badania MCI-186-19

Mediana zmiany w skali ALSFRS-R wyniosła -4 dla populacji placebo badania MCI186-16 oraz -5 dla populacji placebo badania MCI186-19. Dominanta w zastosowanej skali ALSFRS-R wyniosła 0 dla badania MCI186-16 oraz -4 dla badania MCI186-19.

Przy założeniu kryteriów włączenia z subpopulacji Step 2 z badania MCI-186-16, w badaniu MCI-186-19 stwierdzono statystycznie istotnie obniżenie spadku wyniku ALSFRS-R o 33% w grupie edarawonu w 24 tygodniu.

Odsetek pacjentów z badania MCI-186-19 zaklasyfikowanych jako „powolna progresja” wyniósł 66,7% (46/69) w grupie edarawonu na końcu 24 tygodnia, w porównaniu do 51,4% (35/68) pacjentów z grupy placebo. Znaczna progresja wystąpiła u 24% pacjentów z grupy placebo oraz u 9% z grupy edarawonu.

Shefner 2020

Przewidywana zmiana wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do 48 tygodnia była istotnie wyższa dla placebo niż dla edarawonu. W prognozowanej grupie placebo wykazano istotnie większe obniżenie wyniku ALSFRS-R od poziomu początkowego do końca 48 tygodnia oraz w porównaniu do wyniku zaobserwowanego i prognozowanego dla grupy pacjentów przyjmujących edarawon. Zaobserwowane wskaźniki progresji ALSFRS-R dla grupy pierwotnie zrandomizowanej do placebo były istotnie niższe niż prognozy dla placebo oraz zbliżone do zaobserwowanych w grupie edarawonu. Porównując zaobserwowane wyniki dla grupy edarawonu z prognozą dla edarawonu nie stwierdzono istotnej różnicy dla wyniku ALSFRS-R na koniec 48 tygodnia.

Bezpieczeństwo

Okada 2018

10 z 27 pacjentów leczonych EVN przerwało stosowanie leku. Tylko jeden pacjent przerwał leczenie EVN z powodu działań niepożądanych (dysfunkcji nerek spowodowana stosowaniem antybiotyków). Inne przyczyny przerwania leczenia obejmowały: zapalenie żył, pogorszenie choroby (zapalenie płuc), trudności z dostępem naczyniowym oraz przerwanie leczenia na życzenie pacjenta.

Po odstawieniu edarawonu czterech pacjentów zmarło po 30, 31, 43 i 61 miesiącach od zdiagnozowania choroby. Dwóch pacjentów przeżyło 41 i 57 miesięcy i nie osiągnęło pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia bez tracheostomii).

Lunetta 2020

Leczenie EVN było ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane były podobne do opisywanych w literaturze dot. leczenia edarawonem. Odnotowano sześć przypadków zespołu nerczycowego i cztery przypadki zakrzepicy żył głębokich. Drobne zdarzenia niepożądane obejmowały łagodne zawroty głowy (cztery przypadki) i uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia (pięć przypadków). Po przerwaniu leczenia nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych. Dwudziestu dwóch pacjentów dobrowolnie przerwało leczenie po około 6 miesiącach z powodu braku efektów i uciążliwego leczenia pod względem czasu trwania i drogi podania.

Vu 2020

Zmarło 110 spośród 369 pacjentów (29,8%). Ułynęło średnio 260,3 dni od pierwszego przepisanego EVN do daty śmierci. Zgłoszono dwanaście działań niepożądanych: 3 łagodne, 5 umiarkowanych i 4 ciężkie.

Wśród zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych EVN (np. zdarzeń niepożądanych związanych z hospitalizacją, pilną interwencją lub ryzykiem uszkodzenia narządu), zanotowano 1 zgon związany z postępowaniem choroby wątroby u pacjenta z chorobą wątroby zdiagnozowaną przed rozpoczęciem leczenia EVN. Pozostałe 3 ciężkie zdarzenia to: duszność lub obrzęk nóg, zapalenie płuc i zatorowość płucna oraz zapalenie płuc lub depresja oddechowa.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Nie odnaleziono ani ulotki ani Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu Edarabid. Podmiotem odpowiedzialnym jest indyjska firma Intas Pharmaceuticals Ltd. Podmiotem odpowiedzialnym dla ocenianego w 2017 r. produktu Radicut jest Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Ltd.

Decyzjami Komisji Europejskiej nr EU/3/14/13993 z dnia 16 grudnia 2014 roku oraz nr EU/3/15/15104 z dnia 19 czerwca 2015 roku produkty (odpowiednio firm: Treeway B.V. i Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH) zawierające substancję edarawon zostały wpisane na listę leków sierocych we wskazaniu stwierdzenie zanikowe boczne.

W 2019 r. w trakcie oceny produktu Radicava (edarawon) (Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH) przez Europejską Agencję Leków (EMA), wniosek o dopuszczenie do obrotu został wycofany przez podmiot odpowiedzialny.

Dnia 5 maja 2017 r. produkt Radicava (edarawon), roztwór do wstrzykiwań, został zarejestrowany we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Wyniki części badań odnoszą się głównie do populacji azjatyckiej (ośrodki badawcze w Japonii). Nie ma możliwości stwierdzenia, czy występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie terapii przy jej zastosowaniu w populacji kaukaskiej.
- Wyniki przedstawione w publikacjach Palumbo 2019 i Shefner 2020 dla populacji z badań MCI186-16 oraz MCI-186-19 uzyskano w analizie post-hoc. Wyniki analiz tego typu, z uwagi na brak ich uwzględnienia w projekcie badania, są uznawane za mniej wiarygodne.
- Badania mają krótkie okresy obserwacji, a część z nich dotyczy pacjentów, którzy chorowali na ALS przez krótki okres czasu, np. do badania MCI-186-16 włączano pacjentów z rozpoznaniem choroby nie dłuższym niż 3 lata..
- W badaniu opisanym w publikacji Okada 2018 porównywane grupy pacjentów różniły się wyjściowymi wynikami w skali ALSFRS-R (wyniki były niższe w grupie edarawonu) i wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy (niższe w grupie edarawonu).
- Kontrolę w badaniu opisanym w publikacji Lunetta 2020 stanowiła historyczna grupa kontrolna.
- W badaniach opisanych w publikacjach Lunetta 2020 i Vu 2020 porównujących riluzol z edarawonem, w grupach przyjmujących edarawon, większość pacjentów przyjmowała jednocześnie riluzol, np. 72,6% pacjentów z grupy edarawonu z publikacji Vu 2020. Ponadto w kohorcie pacjentów leczonych edarawonem mogły znajdować się osoby, u których wystąpiła progresja podczas przyjmowania riluzolu. Również w publikacji Okada 2018, 93% pacjentów z grupy edarawonu przyjmowało równocześnie riluzol, a w grupie kontrolnej 77% pacjentów. Dlatego też, wyniki badań należy interpretować z ostrożnością.
- W części badań, np. Lunetta 2020 i Vu 2020, nie zawarto opisu dawkowania zastosowanych leków zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora.
- Badania przedstawione w poprzedniej analizie klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w 2017 r wskazywały na wyższą skuteczność edarawonu w porównaniu do placebo. Należy jednak zaznaczyć, iż dotyczyły one wyłącznie porównania z placebo.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

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 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2019-2020 nie wydano decyzji dotyczącej sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Edarabid we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne.

W latach 2019-2020 w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzono następujące produkty lecznicze zawierające edaravonum jako substancję czynną:

- Edaravone, fiolka á 30 mg/20 ml á 20 ml
- Radicava, fiolka á 30 mg/20 ml á 100 ml
- Radicut, fiolka á 30 mg/20ml á 20 ml

oraz Neuedexta, Dextromethorphan hydrobromide + quinidine sulfate, tabletki á 20 mg+10 mg, opakowanie á 60 kapsułek.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, koszt opakowania Edarabid, Edaravonum, fiolka á 1,5 mg/ml á 20 ml; wynosi 170 zł.

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. 2020 poz. 357)

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.

Zgodnie z danymi MZ przekazanymi w celu opracowania rekomendacji Prezesa z 2017 roku, w latach 2015-2017 sprowadzono 389 opakowań leków zawierających edaravonum (119 opakowań leku Radicut, 270 opakowań leku Radicava), a liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach wyniosła 10 (8 - Radicut; 2 - Radicava).

Oszacowany roczny koszt leku dla jednego pacjenta, przy założeniu zastosowania zgodnie z zapisami ChPL innych produktów leczniczych zawierających edarawon, wynosi ok. 50-60 tys. PLN netto. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów, całkowity wpływ na budżet płatnika refundacji leku szacuje się na poziomie 600 tys. zł (roczna terapia dla 10 pacjentów).

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

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po 2017 roku, dlatego też poniżej przedstawiono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianych wskazań, zawartych w Rekomendacji Prezesa nr 80/2017:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2012
- American Academy of Neurology (AAN) 2009
- EALSC Working Group (EALSCWG) 2007
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2005

Zgodnie z wytycznymi jedyną rekomendowaną interwencją w ramach farmakoterapii neuroprotektoryjnej/modyfikującej przebieg choroby jest riluzol – lek o udokumentowanej skuteczności w spowalnianiu progresji ALS. W przypadku pozostałych interwencji, np.: kreatynina, węglan litu, witamina E, testosteron, koenzym Q-10, mińorzęb dwupłatowy, dożylnie podawana immunoglobulina, cyklosporyna, interferony, Copaxon, trójpeptyd KDI, czynniki odżywiające nerwy (BDNF, IGF-1 oraz mecasermin rinfabate), ceftriakson, kreatyna, gabapentyna, minocyklina, komórki macierzyste; aktualnie nie ma wystarczających danych lub wykazano brak skuteczności interwencji w spowalnianiu progresji ALS.

Należy podkreślić, że odnalezione zalecenia, z wyjątkiem dokumentu NICE, były opublikowane w latach 2005-2012 r., a zatem w okresie, kiedy substancja czynna edaravonum była uznawana za terapię eksperymentalną.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3586.2020.2.KW, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Edarabid, Edaravonum, fiołka á 1,5 mg/ml; we wskazaniu: 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 37/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Edarabid (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Edarabid (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.
2. Raport nr OT.4211.2.2021 „Edarabid (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne”, data ukończenia: 24 marca 2021 r.