



## **Rekomendacja nr 80/2017**

**z dnia 1 grudnia 2017 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań á 30 mg / 20 ml we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań á 30 mg / 20 ml we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie nie uzasadniają wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne (ALS).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa endoravonum (EDA) oparto na 4 badaniach RCT porównujących EDA z placebo (PLC). Przeprowadzono analizę wszystkich zrandomizowanych pacjentów (FAS: %FVC  $\geq 70\%$ , pewne lub prawdopodobne lub prawdopodobne, poparte laboratoryjnie ALS wg El Escorial, okres choroby  $\leq 3$ lat) oraz analizy w dwóch wyodrębnionych subpopulacjach, tj. EESP - oczekiwana pod względem skuteczności subpopulacja pacjentów z ALS, która przed leczeniem miała natężoną pojemność życiową  $\geq 80\%$  i wynik  $\geq 2$  punkty w każdej z domen skali ALSFRS-R oraz dpEESP2y – stanowiąca podgrupę kohorty EESP z „określonym ALS” lub „prawdopodobnym ALS” według kryteriów diagnostycznych El Escorial/ Airlie House z okresem choroby  $\leq 2$  lat. Różnice istotne statystycznie na korzyść EDA raportowano w zakresie punktów końcowych dotyczących zmiany w skali ALSFRS-R, zmiany w skali Norrisa, %FVC, jakości życia (ALSAQ40) w subpopulacjach EESP i dpEESP2y. Natomiast w przypadku pełnej analizy FAS nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami EDA i PLC. Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic istotnych statystycznie oraz zbliżoną liczbę działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i zgonów w grupie EDA oraz w grupie PLC.

W przypadku pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią ALS, tj. u pacjentów z trzecim stopniem ALS zgodnie z japońską klasyfikacją nasilenia ALS (JASC, Japan ALS Severity Classification) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EDA i PLC zarówno w zakresie oceny skuteczności jak i bezpieczeństwa.



Dodatkowo należy podkreślić ograniczenia analizy klinicznej, które wynikają z charakterystyki włączonych badań. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na podstawie badań przeprowadzonych tylko w populacji azjatyckiej. Ponadto badania miały krótkie okresy obserwacji i dotyczyły pacjentów, którzy byli na wczesnym etapie ALS. Wnioskowanie na temat długoterminowego efektu terapeutycznego EDA było ograniczone z uwagi na fakt, iż oceniano go tylko przez 6 pierwszych cykli leczenia. Należy także wskazać na brak badań porównujących edaravonum z riluzolem.

Przeprowadzone oszacowania wskazują, że koszt rocznej terapii 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) może wynosić 108 892,08 PLN. Uwzględniając liczbę wszystkich pacjentów, którzy mogliby być leczeni z zastosowaniem ocenianej technologii (ok. 584 osoby), roczny koszt refundacji produktu Radicut może wynosić ok. 63,59 mln PLN. Z kolei koszt dla pacjenta byłby równy opłacie ryczałtowej dla świadczeniobiorcy i wyniósłby 3,20 PLN za 1 opakowanie pod warunkiem uzyskania zgody na refundację produktów, a w skali roku wyniósłby ok. 86,40 PLN. Z perspektywy pacjenta istotny będzie również koszt podania dożylnego ocenianej technologii.

Aktualne wytyczne w ramach farmakoterapii neuroprotektoryjnej/modyfikującej przebieg choroby jako opcję terapeutyczną wskazują jedynie riluzol. Jednak należy zaznaczyć, że większość odnalezionych rekomendacji klinicznych została opublikowana przed datą rejestracji leku Radicut (edaravone) przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). Produkt leczniczy Radicut (edaravone) nie jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych właściwe zastosowanie wnioskowanej technologii będzie zależę od prawidłowej diagnozy ALS, a lek nie powinien być podawany pacjentom z zaawansowaną postacią choroby, tylko u chorych w początkowym okresie choroby lub/i w wyselekcjonowanej grupie pacjentów spełniających określone kryteria (FVC  $\geq$ 80%, rozpoznanie pewnego lub prawdopodobnego ALS wg kryteriów El Escorial/Airlie House, z punktacją  $\geq$ 2 dla każdej ocenianej domeny skali ALSFRS-R). Ponadto eksperci podkreślili, że terapia z zastosowaniem preparatu jest kosztowna, przy czym znaczny odsetek pacjentów słabo reaguje na leczenie. Chorzy z zaawansowaną postacią choroby stanowią subpopulację ALS, która, wg ekspertów, prawdopodobnie nie skorzysta z ocenianej technologii.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań 30 mg / 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. z 2017 r. poz. 1844).

### **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.

Około 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.

Zapadalność na 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r. (Dz. U. Ministra Zdrowia z 2017 r., poz. 51) aktualnie w stwardnieniu zanikowym bocznym jest refundowany, w ramach wykazu A1, jeden preparat zawierający ww. substancję czynną - Riluzol PMCS.

Ponadto dopuszczone w Polsce do obrotu, ale nie refundowane, są również inne leki zawierające riluzol, mianowicie: Rilutek oraz Riluzole Zentiva.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancja czynna edaravonum (MCI-186) należy do tzw. zmiataaczy wolnych rodników i została dopuszczona do obrotu w Japonii w 2001 r. w celu zmniejszenia uszkodzenia nerwów spowodowanego ostrym udarem niedokrwinnym, a w 2015 r. – w leczeniu ALS.

Jednak należy zaznaczyć, iż mechanizm działania leku w ALS nie jest dokładnie poznany. Z informacji zawartych na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) wynika, że uszkodzenia komórek nerwowych w ALS wydają się mieć kilka przyczyn, ale istnieją dowody na to, że uszkodzenie może być powodowane toksycznymi cząsteczkami zawierającymi tlen. U niektórych pacjentów wiąże się to z defektem genu odpowiedzialnego za wytwarzanie enzymu zwanego dysmutazą ponadtlenkową (SOD), który powoduje, że enzym zlepia się w komórkach nerwowych. Prowadzi to do stanu zapalnego i zabija dotknięte komórki nerwowe. Oczekuje się, że edaravonum będzie działał jako przeciwutleniacz, cząsteczka, która może zapobiegać uszkodzeniom komórek nerwowych powodowanym przez cząsteczki zawierające tlen, a także blokuje zbijanie się SOD w nerwach, a więc zmniejsza stan zapalny.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w ramach importu docelowego w latach 2015-2017 były sprowadzane następujące produkty lecznicze zawierające substancję edaravonum: Radicut i Radicava.

Produkt leczniczy Radicut nie jest zarejestrowany w Polsce. Komisja Europejska wpisała ten produkt na listę leków sierocych we wskazaniu ALS, natomiast nie jest on zarejestrowany przez EMA.

Z kolei lek Radicava (roztwór do wstrzykiwań 30 mg / 100 ml) posiada rejestrację amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) we wskazaniu ALS.

### **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 wnioskowanej technologii oparto na 4 odnalezionych badaniach RCT:

- NCT00330681 (MCI186-16):
  - wieloośrodkowe (29 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=206, w tym w grupie edaravone (EDA) n=102, w grupie placebo (PLC) n=104;
  - interwencja:
    - ✓ w grupie EDA: 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;
- NCT00424463 (MCI186-17) – faza przedłużona badania NCT00330681:
  - wieloośrodkowe (29 ośrodków w Japonii), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy;
  - okres obserwacji:
    - ✓ 36 tyg. okres obserwacji badania NCT00330681, cykle 1-6,
    - ✓ 24 tyg. okres obserwacji fazy przedłużonej, randomizowana, podwójnie zaślepiona, cykle 7-12,
    - ✓ 12 tyg. okres obserwacji fazy open-label, cykle 13-15;
  - liczba pacjentów: po zakończeniu badania MCI186-16, pacjenci, którzy otrzymywali EDA byli ponownie randomizowani do grupy EDA lub PLC (odpowiednio, grupa E-E i E-P), natomiast wszyscy pacjenci z grupy PLC byli przypisani do grupy EDA (grupa P-E). W analizie skuteczności liczba pacjentów w grupie E-E wynosiła n=48, w grupie E-P n=45, a w grupie P-E n=88. W analizie bezpieczeństwa w grupie E-E badano n=27, w grupie E-P n=25, a w grupie P-E n=44 pacjentów;
  - interwencja zgodnie z poszczególnymi fazami:
    - ✓ faza podstawowa (badanie NCT0033068):
      - w grupie EDA: 60 mg/dzień w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min,
      - w grupie PLC: sól fizjologiczna w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min;

- ✓ faza przedłużona (interwencja w badaniu podstawowym – interwencja w fazie rozszerzonej) - dawkowanie dla poniższych interwencji jak w fazie podstawowej:
  - Edaravone – Edaravone (E-E),
  - Edaravone – PLC (E-P),
  - PLC – Edaravone (P-E);
- ✓ Faza *open-label*:
  - Edaravone: dawkowanie jak w fazie podstawowej;
- NCT00415519 (MCI186-18):
  - wieloośrodkowe (29 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=25, w tym w grupie EDA n=13, w grupie PLC n=12
  - interwencja:
    - ✓ w grupie EDA: 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 pacjentów, w tym w grupie EDA n=69, w grupie PLC n=68;
  - interwencja:
    - ✓ w grupie EDA: 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;

Jakość badań wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration i odnotowano:

- ryzyko wysokie w przypadku: ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, zaślepienia oceny wyników,
- ryzyko niejasne w przypadku: procesu randomizacji,
- ryzyko niskie w odniesieniu do: selektywnego raportowania, kompletności danych.

W badaniach oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- I-rzędowy:
  - ALSFRS-R – wynik zmodyfikowanej skali oceny czynnościowej ALS (ang. Revised ALS Functional Rating Scale):
    - ✓ 10 domen, w każdej 0-4 pkt: mowa, ślinienie, połykanie, pisanie ręczne, przygotowywanie jedzenia (pacjenci z gastrostomią/bez gastrostomii),

- ubieranie i higiena, przewracanie w łóżku, poprawianie pościeli, wchodzenie po schodach, oddychanie,
- ✓ suma=48, najgorszy =0, najlepszy =48;
- II-rzędowe:
  - wynik zmodyfikowanej skali Norrisa:
    - ✓ 40 domen – m.in. utrzymanie głowy, mówienie, połykanie, przewracanie się w łóżku, siadanie
    - ✓ suma=102, najgorszy=0, najlepszy=102
  - natężona pojemność życiowa FVC (ang. forced vital capacity): maksymalna ilość powietrza, jaką pacjent jest w stanie wypuścić, z największą siłą i szybkością, po maksymalnym wdechu; norma >80%.

### Skuteczność

#### NCT00330681 (MCI186-16)

W badaniu analizowano wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów włączonych do badania (full analysis set, FAS). Ponadto przeprowadzono analizę *post-hoc* dla podgrup w celu identyfikacji kohorty pacjentów, która mogłaby odpowiadać na leczenie edaravonem. Z analizy FAS wykluczeni zostali pacjenci, którzy naruszyli zasady Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP - Good Clinical Practice) oraz pacjenci, u których później nie stwierdzono ALS. Wyodrębniono dwie subpopulacje: *EESP* – oczekiwana pod względem skuteczności subpopulacja pacjentów z ALS, która przed leczeniem miała natężoną pojemność życiową  $\geq 80\%$  i wynik  $\geq 2$  punkty w każdej domenie skali ALSFRS-R oraz *dpEESP2y* – stanowiąca podgrupę kohorty *EESP* z „określonym ALS” lub „prawdopodobnym ALS” według kryteriów diagnostycznych El Escorial/Airlie House z okresem choroby  $\leq 2$  lat.

Obliczenia przeprowadzono zarówno z wykorzystaniem analizy kowariancji (ANCOVA) jak i analizy wielokrotnych pomiarów (RMA).

#### ANALIZA KOWARIANCJI (ANCOVA)

##### *Populacja FAS*

W wyniku porównania EDA z PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych: zarówno pierwszorzędowego (wynik w skali ALSFRS-R), jak i drugorzędowych (%FVC, wynik zmodyfikowanej skali Norrisa, siła uścisku, siła szczypania, jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40).

##### *Populacja EESP (analiza post-hoc)*

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w odniesieniu do punktów końcowych w zakresie zmiany wartości parametru w trakcie leczenia:

- I-rzędowy punkt końcowy:
  - zmiana wyniku względem wartości bazowej w skali ALSFRS-R: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS -4,85 w grupie EDA vs -7,06 w grupie PLC; różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 2,20 95%CI (0,15, 4,26);
- II-rzędowy punkt końcowy:
  - odsetek natężonej pojemności życiowej %FVC: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS -11,74 w grupie EDA vs -16,35 w grupie PLC; różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 4,62; nie przedstawiono przedziału ufności;  $p=0,0488$ ;

- o wynik zmodyfikowanej skali Norrisa: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS -11,02 w grupie EDA vs -17,88 w grupie PLC; różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 6,86; nie przedstawiono przedziału ufności;  $p=0,0141$ .

W przypadku punktu końcowego oceniającego jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40 nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EDA i PLC.

#### *Populacja dpEESP2y (analiza post-hoc)*

W wyniku porównania EDA z PLC odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w odniesieniu do punktów końcowych w zakresie zmiany wartości parametru w trakcie leczenia:

- I-rzędowy punkt końcowy:
  - o zmiana wyniku względem wartości bazowej w skali ALSFRS-R: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS -4,58 w grupie EDA vs -7,59 w grupie PLC; różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 3,01 95%CI (0,35, 5,67);
- II-rzędowy punkt końcowy:
  - o odsetek natężonej pojemności życiowej %FVC: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS -13,40 w grupie EDA vs -19,69 w grupie PLC; różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 6,30; nie przedstawiono przedziału ufności;  $p=0,0467$ ;
  - o wynik zmodyfikowanej skali Norrisa: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS -10,07 w grupie EDA vs -18,01 w grupie PLC; różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 7,95; nie przedstawiono przedziału ufności;  $p=0,0326$ .

W przypadku punktu końcowego oceniającego jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40 nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EDA i PLC.

#### **ANALIZA WIELOKROTNYCH POMIARÓW (RMA)**

Ocena skuteczności EDA vs PLC wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej technologii dla punktu końcowego:

- II-rzędowy punkt końcowy:
  - o siła szczypania: większa zmiana skorygowanej średniej LS w grupie EDA (2,83) vs PLC (2,62); różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 0,21 95%CI (0,01, 0,41).

W przypadku I-rzędowego punktu końcowego (wynik w skali ALSFRS-R) oraz pozostałych punktów drugorzędowych (%FVC, siła uścisku) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

#### NCT00424463 (MCI186-17)

Badanie stanowi fazę przedłużoną badania MCI186-16, które zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa w perspektywie długoterminowej. Wyniki analizy skuteczności dotyczą zmiany wartości parametru na koniec cyklu 12 względem wartości początkowej (cykl 7) tj. po 24 tyg. okresie obserwacji.

#### *Populacja dpEESP2y*

W wyniku porównania EDA z PLC odnotowano istotne statystycznie różnice w skorygowanej średniej LS na korzyść wnioskowanej technologii w odniesieniu do punktu końcowego:

- II-rzędowy punkt końcowy:

- o wynik zmodyfikowanej skali Norrisa: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie E-E (-11,19) vs E-P (-19,20); różnica między grupami w skorygowanej średniej (LS) wynosiła 8,01 95%CI (0,73, 15,29).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie: pierwszorzędowego (wynik w skali ALSFRS-R) oraz drugorzędowych (%FVC, siła uścisku, siła szczypania, jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40).

Nie odnotowano także żadnych różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami EDA vs PLC w przypadku populacji FAS i EESP dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (wynik w skali ALSFRS-R, %FVC, siła uścisku, siła szczypania, o wynik zmodyfikowanej skali Norrisa, jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40).

W badaniu analizowano także zmianę wyniku ALSFRS-R w czasie łącznego okresu obserwacji badania dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych FAS oraz dla populacji EESP. Na podstawie otrzymanych wyników wskazano, że podanie EDA pacjentom wcześniej otrzymujących PLC zmniejszyło tempo progresji choroby, a zamiana EDA na PLC w przypadku pacjentów wcześniej otrzymujących EDA przyspieszyło progresję choroby. Ponadto, powyższy efekt jest większy dla kohorty EESP niż populacji FAS. Nie przedstawiono jednak analizy statystycznej tych wyników, tym samym nie można wnioskować, czy obserwowany efekt jest związany z interwencją.

#### NCT00415519 (MCI186-18)

Przesłanką do zaprojektowania badania MCI186-18 było rozważenie zastosowania EDA u pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią ALS niż pacjenci z badania MCI186-16, tj. u pacjentów z trzecim stopniem ALS zgodnie z japońską klasyfikacją nasilenia ALS (JASC, Japan ALS Severity Classification).

W wyniku porównania EDA vs PLC nie raportowano znamienych statystycznie różnic w pierwszorzędowym punkcie końcowym (wynik w skali ALSFRS-R) oraz w drugorzędowych punktach końcowych (%FVC, siła uścisku, siła szczypania, wynik zmodyfikowanej skali Norrisa, jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40). Istotności nie wykazano zarówno w analizie kowariancji (ANCOVA), jak i w analizie wielokrotnych pomiarów (RMA).

#### NCT01492686 (MCI186-19)

Z uwagi na fakt, że analizy post-hoc przeprowadzone w badaniu MCI186-16 mają swoje ograniczenia interpretacyjne, przeprowadzono badanie MCI186-19 fazy III w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa EDA w porównaniu z PLC w prospektywnie zdefiniowanej populacji, która spełnia kryteria (pacjenci z wynikiem ALSFRS-R  $\geq 2$  pkt w każdej z domen tej skali, %FVC na poziomie wyjściowym nie niższym niż 80%, „określonym” lub „prawdopodobnym” ALS według kryteriów El Escorial i zmodyfikowanych kryteriów Airlie House. Okresy obserwacji i interwencji oraz dawkowanie EDA było analogiczne, jak w próbie MCI186-16.

#### *Populacja dpEESP2y*

W wyniku porównania EDA z PLC odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie zmiany wartości parametru w trakcie leczenia (ANCOVA) na koniec cyklu 6 w odniesieniu do punktów końcowych:

- I-rzędowy punkt końcowy:
  - o zmiana wyniku względem wartości bazowej w skali ALSFRS-R po 24-tyg. okresie leczenia:
    - ✓ ANOVA na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (last observation carried forward, LOCF) - LOCF został zastosowany względem pacjentów, którzy ukończyli cykl 3 (dotarli do 81 dnia po rozpoczęciu leczenia); analiza podstawowa: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie EDA



- (-5,01) vs PLC (-7,50); różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 2,49 95%CI (0,99, 3,98);
- ✓ ANOVA na podstawie włączenia wszystkich pacjentów niezależnie od otrzymanych cykli leczenia (ALL LOCF) - LOCF został zastosowany względem wszystkich zrandomizowanych; analiza wrażliwości, analiza post-hoc: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie EDA (-5,04) vs PLC (-7,41); różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 2,37 95%CI (0,89, 3,84);
  - ✓ analiza mieszanego modelu dla wielokrotnych pomiarów (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM); analiza post-hoc; analiza wrażliwości: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie EDA (-4,56) vs PLC (-7,37); różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 2,81 95%CI (1,27, 4,35);
  - ✓ łączna ocena funkcji i przeżycia (ang. Combined Assessment of Function and Survival, CAFS); analiza post-hoc; analiza wrażliwości: różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 41,64 95%CI (17,31, 65,96);
- II-rzędowy punkt końcowy:
    - wynik zmodyfikowanej skali Norrisa:
      - ✓ ogółem: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie EDA (-15,91) vs PLC (-20,80); różnica między grupami w skorygowanej średniej (LS) wynosiła 4,89 95%CI (0,24, 9,54)
    - jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40 (najgorszy=200, najlepszy=40): mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie EDA (17,25) vs PLC (26,04); różnica między grupami w skorygowanej średniej (LS) wynosiła -8,79 95%CI (-16,76, -0,82).

W przypadku pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w skorygowanej średniej LS w zakresie zmiany wartości parametru w trakcie leczenia (ANCOVA): %FVC, siła uścisku, siła szczypania, wynik zmodyfikowanej skali Norrisa (postać kończynowa, postać opuszkowa).

#### *Populacja dpEESP2y – faza open-label*

W wyniku porównania EDA z PLC odnotowano istotne statystycznie różnice w skorygowanej średniej LS na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie zmiany wartości parametru na koniec cyklu 12 względem wartości przed rozpoczęciem leczenia w odniesieniu do punktów końcowych:

- I-rzędowy punkt końcowy:
  - zmiana wyniku względem wartości bazowej w skali ALSFRS-R od cyklu 1 do końca cyklu 12:
    - ✓ analiza mieszanego modelu dla wielokrotnych pomiarów (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) wykazała mniejszą zmianę skorygowanej średniej LS w grupie E-E (-10,16) vs P-E (-14,33); różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 4,17 95%CI (1,39, 6,95);
    - ✓ łączna ocena funkcji i przeżycia (ang. Combined Assessment of Function and Survival, CAFS); analiza kowariancji była przeprowadzona w zakresie wartości bazowej ALSFRS-R, czasu trwania ALS, zastosowania riluzolu, wyjściowych objawów (opuszkowe lub kończynowe) i grupy badania: różnica między grupami w skorygowanej średniej LS wynosiła 32,51 95%CI (8,29, 56,73);

- II-rzędowy punkt końcowy (analiza MMRM dla II-rzędowych punktów końcowych od cyklu 1 do końca cyklu 12):
  - odsetek natężonej pojemności życiowej %FVC: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie E-E (-28,24) vs P-E (-40,12); różnica między grupami w skorygowanej średniej (LS) wynosiła 11,88 95%CI (1,85, 21,91);
  - wynik zmodyfikowanej skali Norrisa ogółem: mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie E-E (-26,70) vs P-E (-36,98); różnica między grupami w skorygowanej średniej (LS) wynosiła 10,28 95%CI (2,93, 17,64);
  - jakość życia wg kwestionariusza ALSAQ40 (najgorszy=200, najlepszy=40): mniejsza zmiana skorygowanej średniej LS w grupie E-E (-32,69) vs P-E (-43,40); różnica między grupami w skorygowanej średniej (LS) wynosiła -10,71 95%CI (-19,66, -1,76).

W przypadku pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w skorygowanej średniej LS: siła uścisku, siła szczypania, wynik zmodyfikowanej skali Norrisa (postać kończynowa, postać opuszkowa).

### *Bezpieczeństwo*

#### NCT00330681 (MCI186-16)

##### *Populacja FAS*

W przypadku pełnej analizy (FAS) nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania EDA z PLC w zakresie odsetka zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE), niepożądanych reakcji na lek (ang. adverse drug reactions, ADR) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) po 24 tygodniach terapii.

Odnotowano 2 zgony w grupie PLC oraz 3 zgony w grupie EDA. Według autorów badania, nie były one związane z podaniem ocenianej interwencji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do poszczególnych AE i SAE.

##### *Populacje EESP i dpEESP2y*

Odsetek wszystkich AE w podgrupach EESP i dpEESP2y był zbliżony do odsetka dla populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów (FAS). Odnotowano istotną statystycznie różnicę w odsetku wszystkich SAE zarówno dla EESP, jak i dpEESP2y, gdzie wyższy odsetek był w ramieniu PLC niż w ramieniu EDA.

#### NCT00424463 (MCI186-17)

Różnice między grupami E-E i E-P w zakresie występowania AE nie były znamienne statystycznie. Najczęściej występującymi AE ( $\geq 10\%$  pacjentów ze wszystkich ramion badania) były zapalenie błony śluzowej nosa, zaburzenia chodu, zaparcie, dysfagia i zaburzenie mięśniowo-szkieletowe. Największe różnice zaobserwowano w odniesieniu do zaburzenia chodu (29,2% w grupie E-E vs 20,0% w grupie E-P) oraz niewydolności oddechowej (12,5% w ramieniu E-E vs 4,4% w ramieniu E-P).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami E-E i E-P w zakresie SAE. Najczęściej występującym SAE ( $>6\%$  pacjentów ze wszystkich ramion badania) były dysfagia i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe. Największe różnice odnotowano w odniesieniu do zaburzenia chodu (8,3% w grupie E-E vs 0% w grupie E-P) i niewydolności oddechowej (12,5% w ramieniu E-E vs 4,4% w ramieniu E-P). Większość SAE określono jako związane z progresją ALS. W zakresie wykonanych pomiarów laboratoryjnych nie odnotowano istotnych różnic między tymi grupami.

W przeprowadzonej analizie post-hoc najczęściej występującym AE były zaburzenie chodu, zaparcie, dysfagia i zapalenie nosogardła. SAE raportowano u 45% pacjentów w grupie E-E, 18,8% w grupie E-P

i 48,3% w grupie P-E. Według badaczy, większość SAE i AE nie było związane z leczeniem, tylko progresją ALS.

#### NCT00415519 (MCI186-18)

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami EDA i PLC w odniesieniu do występowania AE i SAE. Najczęściej raportowane AE to biegunka, dyschezja, zaburzenia chodu, bóle głowy, zapalenie jamy ustnej i zapalenie górnych dróg oddechowych. Występowanie reakcji związanych z lekiem (ADR) było na poziomie 23,1% w grupie EDA i 8,3% w grupie PLC. Najczęściej występującym SAE była dysfagia.

Odnotowano 1 zgon w grupie EDA i brak zgonów w grupie PLC. Według autorów publikacji ALSSG18 zgon pacjenta miał związek z progresją choroby, przyczyną zgonu była niewydolność oddechowa. Nie stwierdzono poważnych ADR w żadnej z porównywanych grup. Wyraźnych różnic między grupami nie odnotowano także w pomiarach laboratoryjnych.

#### NCT01492686 (MCI186-19)

Wykazano istotność statystyczną w zgonach lub określonym stanie progresji choroby (niepełnosprawność w zakresie samodzielnego chodzenia, utrata kontroli nad funkcją kończyn górnych, tracheotomia, zastosowanie respiratora, karmienie przez zgłębnik, utrata rozumiającej) mowy między pacjentami z grupy E-E (15 zdarzeń, w tym 1 zgon), a pacjentami z grupy kontrolnej E-P (20 zdarzeń, w tym 2 zgony) w 48 tygodniu terapii (analiza post-hoc,  $p=0,0193$ ).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AE i SAE między grupą E-E i P-E.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania Kalin 2017, które stanowi zintegrowaną analizę bezpieczeństwa w oparciu o pierwsze 6 cykli leczenia (24 tygodnie) dla trzech randomizowanych, kontrolowanych PLC prób klinicznych: NCT00330681 (MCI186-16), NCT00415519 (MCI186-18) i NCT01492686 (MCI186-19). Analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie lub informacji nt. istotności statystycznej nie zostały przedstawione.

Po 24 tygodniach ogólna liczba AE prowadzących do wyłączenia z leczenia, SAE i zgonów była zbliżona lub niższa w grupie EDA w porównaniu z grupą PLC, odpowiednio AE (161/184 w grupie EDA vs 160/184 w grupie PLC), SAE (32/184 w grupie EDA vs 41/184 w grupie PLC) i zgonów (4/184 w grupie EDA vs 2/184 w grupie PLC).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Radicava (FDA) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (które występują u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych EDA) należą: stłuczenia, zaburzenia chodu, ból głowy.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- wyniki analizy klinicznej odnoszą się wyłącznie do populacji azjatyckiej (wszystkie ośrodki badawcze w Japonii), tym samym nie ma możliwości stwierdzenia, czy występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie terapii uzależnione od rasy;
- wyniki dla podgrupy dpEESP2y (podgrupa kohorty EESP z „określonym ALS” lub „prawdopodobnym ALS” według kryteriów diagnostycznych El Escorial/Airlie House z okresem choroby  $\leq 2$  lat) uzyskano w analizie *post-hoc*, zaś wyniki analiz tego typu, z uwagi na brak ich uwzględnienia w projekcie badania, są uznawane za mniej wiarygodne;

- niektóre cechy demograficzne w próbach klinicznych MCI-186 nie rozkładały się równomiernie między ramionami badania, co może wskazywać na brak skutecznej randomizacji i obniżać wiarygodność wyników;
- badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EDA mają relatywnie krótkie okresy obserwacji i dotyczą pacjentów, którzy byli na wczesnym etapie ALS, tym samym nie jest znany wpływ długotrwałej terapii EDA na przebieg choroby;
- zgodnie z raportem FDA 2017 analizy po wprowadzeniu EDA do obrotu w innych wskazaniach ujawniło się ok. 10 możliwych przypadków nadwrażliwości z dużym prawdopodobieństwem zaistnienia związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem;
- wnioskowanie na temat długoterminowego efektu terapeutycznego EDA wykazanego w próbie klinicznej MCI186-19 jest ograniczone, ponieważ badanie było kontrolowane tylko przez 6 cykli;
- raport FDA 2017 wskazuje na ograniczenia związane z analizą statystyczną drugorzędowych punktów końcowych;
- schemat leczenia dożylnego polegający na infuzji przez 10-14 dni każdego miesiąca jest niewygodny i potencjalnie kosztowny dla pacjenta. Brak jest danych na temat długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa i *compliance* podawania EDA we wlewie dożylnym;
- brak badań porównujących riluzol, jedyną technologię zalecaną do stosowania w ocenianym wskazaniu, z EDA.

### **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 134 514 zł (3 x 44 838 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 MZ, w okresie 2015-2017 nie wydano żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Radicut, tym samym brak jest informacji na temat kosztu opakowania wnioskowanej technologii sprowadzanej w trybie importu docelowego.

Agencja przeprowadziła obliczenia z wykorzystaniem danych pochodzących ze stron zagranicznych aptek internetowych (Holandia, Japonia) – koszt jednego opakowania leku przyjęto jako średnią cen z tych dwóch źródeł (4 033,04 PLN). Przy założeniu zużycia na poziomie 27 opakowań leku rocznie, wynikającego z dawkowania wskazanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Radicava, szacunkowy koszt rocznej terapii dla pacjenta może wynosić 108 892,08 PLN.

Należy podkreślić, że powyższych obliczeniach Agencja nie uwzględniła żadnych dodatkowych opłat, np. kosztów manipulacyjnych zamówienia, cła, itp. Ponadto ze względu na ograniczone dane dotyczące ceny preparatu Radicut, powyższe oszacowania są obarczone znaczną niepewnością.

**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. 2017 poz. 1844);**

*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, w latach 2015-2017 sprowadzono 389 opakowań (119 - Radicut, 270 - Radicava), a liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach wynosiła 10 (8 - Radicut; 2 - Radicava).

Oszacowania populacji dokonano na podstawie liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce. Jeden z ekspertów wskazał ok. 400 osób, natomiast drugi określił liczbę nowych zachorowań na 2/100 000/rok. Według danych GUS na koniec czerwca 2017 r. liczba ludności w Polsce wynosiła 38 422 tys. osób. Uwzględniając dane GUS przeliczono wskaźnik zapadalności podany przez drugiego eksperta na liczbę pacjentów nowozdiagnozowanych w kierunku ALS rocznie w Polsce – 767. Zatem średnia liczebność populacji w skali roku, obliczona na podstawie 2 opinii eksperckich, wyniosła 584 osoby.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe dane i założenia wskazane w analizie ekonomicznej, roczny koszt refundacji produktu Radicut dla całej możliwej populacji może wynosić ok. 63,59 mln PLN.

W przypadku uzyskania zgody od Ministra Zdrowia lek będzie wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe w wysokości 3,20 PLN, co przekłada się na

roczny koszt dla pacjenta w kwocie ok. 86,40 PLN. Z perspektywy pacjenta należy także dodatkowo uwzględnić koszt podania dożylnego ocenianej technologii.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia nie uwzględniają żadnych dodatkowych opłat, np. kosztów manipulacyjnych zamówienia, cła, itp. Ponadto ze względu na ograniczone dane dotyczące ceny preparatu Radicut, powyższe oszacowania są obarczone znaczną niepewnością.

Dodatkowo zastrzeżenia mogą budzić oszacowania dotyczące liczebności populacji podlegającej leczeniu, ponieważ mało prawdopodobne wydaje się w razie wydania pozytywnej decyzji o refundacji, objęcie terapią Radicurem całej potencjalnej populacji (założenie konserwatywne).

### **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**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do terapii neuroprotektynnej/modyfikującej przebieg ALS:

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

Zgodnie z wytycznymi jedyną rekomendowaną interwencją w ramach farmakoterapii neuroprotektynnej/modyfikującej przebieg choroby jest riluzol – lek o udokumentowanej skuteczności w spowalnianiu progresji ALS. W przypadku pozostałych interwencji, takich jak: kreatynina, węglan litu, witamina E, testosteron, ko-enzym Q-10, miłorząd 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. Oceniany lek został zarejestrowany w leczeniu ALS przez FDA dopiero w maju 2017

r. Zatem, z uwagi na terminy publikacji zaleceń oraz datę rejestracji, odnalezione wytyczne nie odnoszą się do wnioskowanego produktu leczniczego.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.09.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3764.2017.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne, na 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 2017 r. poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 146/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.
2. Raport nr OT.431.7.2017. Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 23 listopada 2017 r.