



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 5/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Nuedexta
(dextromethorphanu hydrobromidum + quinidini sulfas)
we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Nuedexta (dextromethorphanu hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Stwardnienie boczne zanikowe (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną o nieznanym etiologii, w której, poza uszkodzeniem neuronów ruchowych w rdzeniu kręgowym, rozwijać się mogą objawy nietrzymania afektu (Pseudobulbar affect- PBA), czyli niekontrolowane napady płaczu lub śmiechu lub opuszkowe (zaburzenia mowy, połykania i ślinienie się). Częstość występowania ALS szacuje się na około 7 na 100 000 w populacji ogólnej.

Wnioskowane wskazanie dotyczy sprowadzania z zagranicy Nuedexta do leczenia ALS. Dekstrometorfan hamuje receptory NMDA i sigma-1 dla neuroprzekaźnika – glutaminianu oraz receptory dla serotoniny. Chinidyna zapobiega szybkiemu rozkładowi dekstrometorfanu.

Zgodnie z dokumentem FDA oraz ChPL produktu leczniczego Nuedexta, jest on wskazany w objawowym leczeniu nietrzymania afektu w niektórych chorobach, w tym u osób z ALS. W leczeniu PBA nie istnieje alternatywna technologia medyczna. Obecnie, stosuje się leki przeciwdepresyjne: trójcykliczne antydepresanty, inhibitory zwrotnego wchłaniania serotoniny, kwas walproinowy oraz lit.

Dowody naukowe

Odnaleziono badanie STAR - NCT01806857), udowadniające skuteczność Nuedexta w PBA u chorych z ALS (60% chorych)) i stwardnieniem rozsianym (40% chorych) oraz badanie Smith 2017 -NCT 01806857), wskazujące na efektywność preparatu w leczeniu objawów związanych z zespołem opuszkowym. Stosowanie skojarzenia dekstrometorfanu i chinidyny (DMq)



w dawce 20 lub 30 mg, przez 12 tygodni oraz drugie tyle w badaniu otwartym, wykazywało istotnie większą redukcję liczby epizodów PBA u pacjentów z PBA, niż w grupie otrzymującej placebo (o prawie 50%). Odnotowano istotne różnice w zakresie ilości dni wolnych od epizodów PBA w grupach stosujących badany lek, niezależnie od dawki. Stwierdzono poprawę QoL w grupie DMq 30 vs placebo w zakresie zdrowia psychicznego oraz w funkcjonowaniu społecznym i poczuciu zdrowia psychicznego. Odsetek pacjentów zgłaszających występowanie objawów niepożądanych (AE) był podobny we wszystkich grupach uczestniczących w badaniu. Wśród często zgłaszanych AE ($\geq 10\%$ pacjentów) odnotowano upadki, zawroty i bóle głowy, nudności, biegunkę, senność i zmęczenie.

W badaniu Smith 2017 pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Nuedexta (20/10 mg) lub placebo przez 28 do 30 dni. Po 10-15-dniowym okresie wash-out zostali włączeni do przeciwnej grupy terapeutycznej. W grupie otrzymującej aktywne leczenie uzyskano niewielką, ale istotną statystycznie poprawę objawów opuszkowych (połykanie, ślinienie i mowa). Większość SE była łagodna lub umiarkowana. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania leku były: zaparcia, biegunka, nudności i zawroty głowy.

Według American Academy of Neurology (AAN 2009) oraz Europejskiego Towarzystwa Naukowego Neurologów (EFNS 2012) w leczeniu PBA może być pomocny dekstrometorfan z chinidyną.

Problem ekonomiczny

W roku 2018, do daty przekazania zlecenia do AOTMiT, wpłynęły łącznie 3 wnioski o refundację 14 opakowań Nuedexta, w ramach importu docelowego, z czego żaden nie został rozpatrzony pozytywnie. Średnia cena detaliczna leku wynosi 6 031,82 zł, przy odpłatności pacjenta 3,20 zł za opakowanie. Koszt sprowadzenia 14 wnioskowanych opakowań wyniósłby z perspektywy NFZ 84 400,61 zł. Roczny koszt terapii dla jednego pacjenta (dawkowanie wg FDA) wynosi 73 398,39 zł z perspektywy NFZ. Należy zaznaczyć, że w piśmie z dnia 21 grudnia 2018 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało o 10 wnioskach dot. sprowadzenia leku Nuedexta, jednak bez podania liczby wnioskowanych opakowań.

Główne argumenty decyzji

Jedno badanie kliniczne wskazuje na skuteczność Nuedexta w leczeniu objawów rzekomoopuszkowych (niekontrolowanych napadów śmiechu lub płaczu) w ALS. Jest też jedno badanie kliniczne wskazujące na skuteczność Nuedexta w leczeniu zaburzeń opuszkowych (połykanie, ślinienie, mowa). W tych stanach brak jest rekomendacji refundacyjnych, ale wytyczne praktyki klinicznej rekomendują lek Nuedexta. Jednocześnie wzięto pod uwagę dostępność w Polsce dekstrometorfanu (tabl i syrop – preparat acodin). Dodatek chinidyny

w preparacie Neudexta ma jedynie na celu opóźnienie metabolizmu dekstrometorfanu. Wzięto też pod uwagę wycofanie preparatu Nuedexta z Unii Europejskiej.

.....
Prof. dr n med. Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr: OT.4311.29.2018 „Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) kapsułki à 20mg/10mg we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne”, data ukończenia: 9 stycznia 2019 r.