



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna)**  
**we wskazaniach:**  
**zespół opuszkowo-rzekomopuszkowy w przebiegu**  
**stwardnienia zanikowego bocznego,**  
**zespół rzekomopuszkowy w przebiegu choroby neuronu**  
 **ruchowego**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

nr OT.4311.11.2019

Data ukończenia: 9 marca 2020 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
<b>GCPP</b>	Wskazówki dobrej praktyki klinicznej; w oparciu o klasę IV dowodów, tj. wyniki niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisy przypadków i opinie ekspertów (ang. Good Clinical Practice Points)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>PBA</b>	Nietrzymanie afektu (ang. <i>pseudobulbar affect</i> )
<b>PEG</b>	Prześkórna gastrostomia endoskopowa, (ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i> )
<b>PRG</b>	Prześkórna radiologiczna gastrostomia (ang. <i>percutaneous radiologic gastrostomy</i> )
<b>Skala SF-36</b>	The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey; skala oceny jakości życia
<b>SLA/ALS</b>	Stwardnienie zanikowe boczne (łac. <i>sclerosis lateralis amyotrophica</i> , ang. <i>amyotrophic lateral sclerosis</i> )
<b>SSRI</b>	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 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 z późn. zm.)
<b>TLPD</b>	Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. <i>tricyclic antidepressants</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	5
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	7
3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	7
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>8</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	8
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	10
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego .....</b>	<b>10</b>
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego .....	10
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	11
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>12</b>
7.1. Opis metodyki.....	12
7.2. Opis włączonych badań .....	12
7.2.1. Ocena jakości badań .....	14
7.3. Wyniki.....	15
7.3.1. Przeglądy systematyczne .....	15
7.3.2. Badania pierwotne .....	15
7.3.2.1. Analiza skuteczności.....	15
7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	17
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>20</b>
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>21</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>23</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>24</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	24
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	26

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2019-06-19
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.6252.2018.AK

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Nuedexta (dextromethorphanii hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg, we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* 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.).

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Nuedexta (dextromethorphanii hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- zespół opuszkowo-rzekomoopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego, zespół rzekomoopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem znak PLD.46434.6252.2018.AK (data wpływu do AOTMiT 16.07.2018 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego, tj. w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499, z późn. zm.), produktu leczniczego:

- Nuedexta (dextromethorphan hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg,

we wskazaniu:

- zespół opuszkowo-rzekomoopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego.

Ponieważ ww. produkt leczniczy był już oceniany we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne na tej samej podstawie prawnej, tj. w ramach importu docelowego, w dniu 9.09.2019 r. Prezes AOTMiT zwrócił się z prośbą o wycofanie zlecenia i przyjęcie jako obowiązujących uprzednio wydanego stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa. Pismem z dnia 12.02.2020 r. znak PLD.46434.6252.2018.3.AK (data wpływu do AOTMiT 12.02.2020 r.) Minister Zdrowia poinformował o podtrzymaniu zlecenia oraz dodaniu dodatkowego wskazania:

- zespół rzekomoopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego.

W opinii analityków Agencji wszystkie ww. wskazania są ze sobą tożsame w kontekście oceny technologii medycznej i zbadania zasadności na sprowadzanie leku w ramach importu docelowego (uzasadnienie patrz uwagi analityków w rozdziale (4.1 *Technologia oceniana – opis*).

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja

Stwardnienie boczne zanikowe (łac. sclerosis lateralis amyotrophica, SLA lub ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS) jest również znane jako choroba neuronu ruchowego. Jest to postępującą chorobą neurodegeneracyjną, o nieznannej etiologii i patogenezie, prowadzącą 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; około 3/4 przypadków ALS) oraz postać z początkowymi zaburzeniami mowy i połykania (opuszkową, ang. bulbar onset; około 1/4 przypadków ALS). Objawy rzekomoopuszkowe, takie jak labilność emocjonalna i nadmierne ziewanie, występują w większości przypadków.

Źródło: OT.4311.29.2018, Rubinowicz-Zasada 2015, Gibbons 2018

#### Etiologia i patogenezę

Nie jest znana bezpośrednia przyczyna ALS, aczkolwiek istnieją genetyczne czynniki ryzyka dla tej choroby. Ostatnie badania, dotyczące rzadkich genetycznych form choroby neuronu ruchowego wskazują na wyjątkową wrażliwość komórek ruchowych na ekscytotoksyczność glutaminianu oraz zaburzenia transportu aksonalnego, funkcji mitochondriów i stres oksydacyjny. Nie można wykazać bezpośredniego związku między pojedynczym czynnikiem środowiskowym a ryzykiem zachorowania na ALS.

Źródło: OT.4311.29.2018

#### Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie ALS opiera się prawie wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego, po wykluczeniu zespołów imitujących ALS (np. szyjnej mielopatii). Uważa się, że błędnie rozpoznaje się ALS w 5-10% przypadków. Należy wykluczyć inne procesy chorobowe mogące być przyczyną uszkodzenia górnego motoneuronu (UMN) i dolnego (LMN). W tym celu wykonuje się badania elektrofizjologiczne, MRI, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz niektóre badania serologiczne.

Źródło: OT.4311.29.2018, Rubinowicz-Zasada 2015

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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. Rzadko pierwszym objawem mogą być fasykulacje lub kurcze mięśni, które wyprzedzają wystąpienie niedowładu lub zaniku mięśni o kilka miesięcy lub nawet lat. Fasykulacje są zazwyczaj widoczne w więcej niż jednej grupie mięśniowej. Takie fasykulacje w przeciwieństwie do tzw. łagodnych fasykulacji rzadko są dostrzegane przez samych pacjentów. Mają one tendencję do zanikania wraz z rozwojem choroby. Rozwój niedowładów ma zazwyczaj podstępny początek, osłabienie mięśni może nasilać się pod wpływem zimna. Początkowo niedowład i zanik mięśni występują zazwyczaj asymetrycznie. W miarę dalszego postępu choroby u większości pacjentów rozwijają się objawy opuszkowe z niewydolnością oddechową. Spastyczność może rozwijać się stopniowo w obrębie kończyny niedowładnej i z zanikiem mięśni utrudniając zdolności manualne. W późnych stadiach choroby pacjenci mogą rozwijać przykurcze zgięciowe, z powodu nadmiernej aktywacji łuku odruchowego zginaczy w spastycznej kończynie.

W typowym ALS nie występują zaburzenia zwieraczowe ani zaburzenia czucia. W postaciach o początku opuszkowym rozwija się dyszartria, która początkowo może być zauważalna po spożyciu małej ilości alkoholu, prowadząca zazwyczaj w ciągu 6-12 miesięcy do pełnej anartrii. Rzadko, zaburzenia mowy są poprzedzone dysfagią dla pokarmów stałych lub płynnych.

Niewydolność oddechowa i powikłania płucne są zwykle przyczyną śmierci w ALS. U chorych z tracheostomią i wentylacją zastępczą postęp choroby może prowadzić do tzw. zespołu zamknięcia (locked-in syndrome) spowodowany porażeniem wszystkich mięśni poprzecznie prążkowanych, w tym w różnym stopniu niedowładu mięśni okoruchowych. Połowa chorych umiera w ciągu 30 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby, około 15-20% osób przeżywa ponad 5 lat, bardzo niewielki odsetek chorych żyje ponad 10 lat. Analizy

oparte na dużych grupach pacjentów wykazują, że średnie przeżycie od wystąpienia pierwszych objawów ALS wynosi około 2 – 3 lat dla postaci o początku opuszkowym i 3 – 5 lat dla przypadków ALS o początku kończynowym. Tylko około 5% pacjentów przeżywa dłużej niż 10 lat. PMA i postać FA mają lepsze rokowanie niż klasyczna postać ALS.

Źródło: OT.4311.29.2018

### **Zespół opuszkowy**

W postaci opuszkowej (łac. syndroma bulbare) nierzadko wynik badania EMG pozostaje w granicach normy. Objawy kończynowe rozwijają się niemal jednocześnie z opuszkowymi i w większości przypadków w ciągu 2 lat. U niemal wszystkich chorych z postacią opuszkową występuje ślinotok z powodu trudności połknięcia śliny oraz dyskretnego obustronnego ponadjądrowego niedowładu mięśni dolnej części twarzy. Objawy rzekomoopuszkowe, takie jak labilność emocjonalna i nadmierne ziewanie występują w większości przypadków. Rokowanie w postaci opuszkowej jest gorsze niż w pozostałych postaciach ALS, średni czas przeżycia wynosi tylko od 2 do 4 lat. Do wyjątków należą przypadki zaczynające się niewydolnością oddechową (1-2%), bez objawów opuszkowych lub kończynowych. U tych chorych występują objawy, takie jak: duszność, zaburzenia snu, poranne bóle głowy, nadmierna senność w ciągu dnia, anoreksja, zmniejszona koncentracja uwagi, drażliwość i zmiany nastroju. Dyzartria wynika z zajęcia zarówno dolnego, jak i górnego motoneuronu. Dyzartria zazwyczaj poprzedza dysfagię u większości chorych. W badaniu neurologicznym zwraca uwagę wygórowany odruch żuchwowy, szczególnie w postaci o początku opuszkowym. Odruchy gardłowe często są nadmierne żywe, podczas gdy odruchy podniebienia mogą być osłabione. Pacjenci rozwijają fibrylacje i zanik mięśni języka, że spowolnieniem ruchów języka. Zanik mięśni i fibrylacje języka są objawem niemal patognomicznym dla ALS. Pozostałe nerwy czaszkowe nie są uszkodzone, aczkolwiek w późnych etapach choroby bardzo rzadko może rozwinąć się nadjądrowe porażenie spojrzenia. W miarę postępu choroby rozwija się charakterystyczny obraz zajęcia UMN i LMN w obrębie tego samego regionu: opuszkowego, szyjnego, piersiowego lub lędźwiowego.

Źródło: OT.4311.29.2018

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Częstość występowania ALS szacuje się na około 7 na 100 000 w populacji ogólnej. Jest niewielka przewaga w zachorowalności mężczyzn w stosunku do kobiet (1,5:1). Mniejszą zachorowalność wśród kobiet tłumaczy się możliwym ochronnym działaniem hormonów żeńskich, co może potwierdzać zwiększona zachorowalność wśród starszych kobiet. Średni wiek zachorowania dla sporadycznego ALS wynosi 64 lata. Jedynie w 5% przypadków choroba rozpoczyna się przed 30 rokiem życia. Około 10% pacjentów ma wykryte ALS w wieku poniżej 45. r.ż.

Źródło: OT.4311.29.2018

ALS występuje rzadko, 1-2 przypadki na 100 000 osób. Zapadalność wynosi od 4-6 na 100 000 osób. W populacji polskiej można zatem ocenić liczbę chorych na około 2-3 tysiące. Średni wiek zachorowania przypada na V-VI dekadę życia.

Źródło: OT.4311.29.2018

## **3.1. Liczebność populacji wnioskowanej**

### **3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych**

W związku z aktualizacją raportu OT.4311.29.2018 odstąpiono od wysyłania prośby o opinię do ekspertów klinicznych.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Zgodnie z FDA Prescribing Information Nuedexta jest wskazany do leczenia nietrzymania afektu (PBA). Lek był badany w populacji pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) lub stwardnieniem rozsianym (MS). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji pacjentów z innymi typami labilności emocjonalnej, która może wystąpić w przebiegu innych chorób, np. choroby Alzheimera czy innymi demencjami.

Do 2016 roku lek Nuedexta posiadał dopuszczenie do obrotu EMA we wskazaniu wskazany do objawowego leczenia nietrzymania afektu (ang. pseudobulbar affect, PBA) u osób dorosłych. Skuteczność produktu badano wyłącznie u pacjentów z chorobami zasadniczymi stwardnieniem zanikowym bocznym lub stwardnieniem rozsianym. Pozwolenie zostało wycofane przez podmiot odpowiedzialny, Jenson Pharmaceutical Services Ltd, z powodów gospodarczych.

Źródło: FDA Prescribing Information Nuedexta, ChPL Nuedexta, EMA Nuedexta withdrawal

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Nuedexta

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Nuedexta (bromowodorek dekstrometorfanu i siarczan chinidyny), kapsułki.
<b>Kod ATC</b>	N07 XX59
<b>Substancja czynna</b>	Bromowodorek dekstrometorfanu i siarczan chinidyny.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania</b>	Substancją czynną produktu leczniczego Nuedexta, dekstrometorfan (antagonista receptora NMDA i agonistę sigma-1) oraz chinidyna (inh bitor CYP450 2D6), która zwiększa poziom dekstrometorfanu w osoczu poprzez hamowanie kompetencyjne cytochromu P450 2D6, który katalizuje szlak biotransformacji dekstrometorfanu. Wskazany do leczenia pseudobulwafektowego (PBA). Nie jest znany dokładny mechanizm, za pośrednictwem którego dekstrometorfan wykazuje działanie lecznicze u pacjentów z nietrzymaniem afektu.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Stwardnienie zanikowe boczne
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy Nuedexta jest wskazany do objawowego leczenia nietrzymania afektu (PBA) u osób dorosłych z chorobami zasadniczymi: stwardnieniem zanikowym bocznym lub stwardnieniem rozsianym.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa leku NUEDEXTA to jedna kapsułka dziennie doustnie przez pierwsze siedem dni leczenia. W ósmym dniu leczenia i później, dzienna dawka powinna wynosić w sumie dwie kapsułki dziennie, podawane jako jedna kapsułka co 12 godzin.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakąkolwiek substancje pomocniczą,</li> <li>pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła trombocytopenia, zapalenie wątroby lub inne reakcje nadwrażliwości wywołane chinidyną, chininą lub meflochiną,</li> <li>pacjenci przyjmujący jednocześnie chinidynę, chininę lub meflochinę,</li> <li>pacjenci z wydłużonym odstępem QT, wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, historia sugerująca torsades de pointes lub niewydolnością serca,</li> <li>całkowity blok przedsionkowo-komorowy (AV) bez wszczepionego rozrusznika serca lub pacjentów z wysokim ryzykiem całkowitego bloku AV</li> <li>pacjenci przyjmujący inhibitory oksydazy monoaminowej (IMAO) powinni zachować okres 14 dni przed i po terapii lekiem Nuedexta,</li> <li>jednoczesne stosowanie z lekami, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez CYP2D6 (np. Tiorydazyna lub pimozyd).</li> </ul>
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Produkt leczniczy Nuedexta <b>nie posiada ważnego pozwolenia</b> na dopuszczenie do obrotu na terenie UE.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Jenson Pharmaceutical Services Limited Carradine House, 237 Regents Park Road N3 3LF London, Wielka Brytania
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE

Zgodnie z informacją zamieszczoną w raporcie OT.4311.29.2018 FDA zarejestrowało lek generyczny o nazwie „Dextromethorphan hydrobromide and quinidine sulfate”.

Źródło: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=202934>, dostęp: 06.03.2020



### Uwagi analityków Agencji

Należy zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w USA i UE produkt leczniczy Nuedexta jest lub był wskazany do objawowego leczenia nietrzymania afektu (PBA), a badania prowadzono w populacji pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym lub stwardnieniem rozsiałym.

W opinii analityków Agencji obecnie oceniane wskazania, tj.:

- zespół opuszkowo-rzekomoopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego,
- zespół rzekomoopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego,

oraz wskazanie oceniane w ramach raportu OT.4311.29.2018 z 9.01.2019 r., tj:

- stwardnienie zanikowe boczne,

są ze sobą tożsame w kontekście oceny technologii medycznej i zbadania zasadności na sprowadzanie leku w ramach importu docelowego.

W stanowisku Rady Przejrzystości 5/2019 wskazano, że lek Nuedexta jest skuteczny w leczeniu objawów rzekomoopuszkowych (niekontrolowanych napadów śmiechu lub płaczu<sup>1</sup>) i opuszkowych (polykanie, ślinienie, mowa). Analitycy zaznaczają, że lek Nuedexta nie posiada dowodów wskazujących na efektywność w leczeniu choroby podstawowej u pacjentów włączanych do odnalezionych badań klinicznych (stwardnienia zanikowego bocznego, stwardnienia rozsiałego). Wskazanie „choroba neuronu ruchowego” należy w tym przypadku traktować jako synonim stwardnienia zanikowego bocznego<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Inaczej labilność emocjonalna, nietrzymanie afektu (PBA) (przyp. analityka).

<sup>2</sup> „ALS, które jest również znane jako choroba neuronu ruchowego (MND), to stan, w którym nerwy kontrolujące ruch przestają działać” za Gibbons C., Pagnini F. et al., *Sposoby leczenia skrajnego zmęczenia i braku energii w stwardnieniu zanikowym bocznym/chorobie neuronu ruchowego*, Cochrane.org, [https://www.cochrane.org/pl/CD011005/NEUROMUSC\\_sposoby-leczenia-skrajnego-zmeczenia-i-braku-energii-w-stwardnieniu-zanikowym-bocznymchorobie](https://www.cochrane.org/pl/CD011005/NEUROMUSC_sposoby-leczenia-skrajnego-zmeczenia-i-braku-energii-w-stwardnieniu-zanikowym-bocznymchorobie), dostęp 6.02.2020

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Sprowadzanie produktu leczniczego Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) w ramach importu docelowego było już przedmiotem prac Agencji we wskazaniu stwierdzenie zanikowe boczne. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2019 oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT 4/2019.

## 4.3. Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu PBA nie istnieje alternatywna technologia medyczna. Obecnie stosuje się leki przeciwdepresyjne: TLPD, SSRI, kwas walproinowy oraz lit.

Źródło: OT.4311.29.2018

W piśmie zlecającym poinformowano, że „do dnia 17 czerwca 2019 r. Minister Zdrowia nie wydawał zgód na sprowadzanie z zagranicy innych produktów leczniczych mogących stanowić alternatywną technologię medyczną dla produktu leczniczego Nuedexta”.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Nie występowało o opinię do ekspertów klinicznych. W 2019 roku wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano opinii eksperckich.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

### 6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W dniu 5.03.2020 r. sprawdzono aktualność wytycznych odnalezionych w trakcie prac nad raportem OT.4311.29.2018. Nie odnaleziono nowych wersji wytycznych. Poniżej zaprezentowano opis wytycznych pochodzący z raportu OT.4311.29.2018.

Tabela 2. Przegląd zaleceń postępowania farmakologicznego w ALS

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
American Academy of Neurology AAN 2009 (USA)	<p><u>Zalecenia ogólne</u> U pacjentów, u których podczas stosowania riluzolu występuje osłabienie, można rozważyć kontynuowanie stosowania leku po omówieniu ryzyka wystąpienia zmęczenia i gdy korzyści terapeutyczne wyraźnie zwiększają szanse w zakresie przeżycia (poziom C).</p> <p><u>Ślinotok</u> W leczeniu ślinotoku należy rozważyć zastosowanie: toksyny botulinowej B (poziom B) oraz radioterapii niskodawkowej w gruczołach ślinowych (poziom C).</p> <p><u>PBA</u> W leczeniu objawów PBA należy rozważyć <b>dekstrometorfan i chinidynę</b>, o ile zostały one zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (poziom B).</p> <p><u>Sila rekomendacji i poziom dowodów: B, C</u> <u>Konflikt interesów: informacje dotyczące konfliktu interesów dostępne na stronie <a href="http://www.aan.com">www.aan.com</a>.</u></p>
European Federation of Neurological Societies EFNS 2012 (Europa)	<p><u>Zalecenia ogólne</u> Pacjenci z ALS powinni otrzymywać riluzol w dawce 50 mg dwa razy na dobę (poziom A) a leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej (GCPP). U pacjentów z postępującym zanikiem mięśni, pierwotnym stwardnieniem bocznym lub dziedziczną paraplegią spastyczną, nie należy stosować riluzolu (GCPP).</p> <p><u>Ślinotok</u> W przypadku opornego na leczenie ślinotoku, wstrzyknięcia toksyny botulinowej do ślinianki przyusznej i / lub podżuchwowej są skuteczne i ogólnie dobrze tolerowane (poziom B dla toksyny botulinowej typu B, poziom C dla toksyny typu A).</p> <p style="text-align: right;">Wpisz tutaj równanie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych</u> Stosowanie leków mukolitycznych w tym N-acetylocysteiny w dawce 200-400 mg trzy razy dziennie, może być korzystne ale tylko wtedy gdy zachowany jest odruch kaszlowy (GCPP). Antagoniści receptora beta i nebulizator z solanką i/lub lekiem antycholinergicznym rozszerzającym oskrzela i/lub mukolitycznym i/lub furosemidem można stosować w kombinacji (GCPP).</p> <p><u>PBA</u> W przypadku 'kłopotliwej' niestabilności emocjonalnej należy wdrożyć leczenie farmakologiczne (GCPP). Zazwyczaj wystarczającymi lekami przeciwdepresyjnymi są amitryptylina (szczególnie u pacjentów ze ślinotokiem), fluwoksamina i citalopram (poziom C). Wykazano, że <b>połączenie dekstrometorfanu i chinidyny</b> jest skuteczne (poziom A).</p> <p><u>Skurcze mięśni</u> Przy wystąpieniu bolesnych skurczy mięśni można wypróbować lewetiracetam a w przypadku niepowodzenia lub działań niepożądanych, siarczan chininy w dawce 200 mg dwa razy na dobę (GCPP).</p> <p><u>Spastyczność</u> W przypadku wystąpienia spastyczności, można zastosować leki zmniejszające napięcie mięśniowe, tj.: baklofen i tizanidynę (GCPP), a w przypadku braku reakcji, pomocny może być baklofen podany dooponowo (GCPP).</p> <p><u>Depresja</u> W leczeniu depresji wykorzystuje się np. amitryptylinę, SSRI lub mirtazapinę. SSRI może być korzystnie u pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami poznawczymi (GCPP). W przypadku wystąpienia lęku, można zastosować tabletki/czopku diazepam lub podjęzykowy lorazepam (GCPP).</p> <p><u>Bezsenna i zmęczenie</u> W przypadku bezsenności, stosuje się amitryptylinę, mirtazapinę lub lekami nasenne (GCPP). W przypadku zmęczenia można rozważyć zastosowanie modafinilu (poziom A).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: A, B, C, GCPP</u> <u>Konflikt interesów: jeden z autorów rekomendacji zgłosił konflikt interesów.</u></p>

Zdaniem American Academy of Neurology (AAN 2017), w leczeniu PBA może być pomocny dekstrometorfan i chinidyna, o ile zostały one zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Europejskie towarzystwo naukowe Neurologów (EFNS 2012), wskazuje że w przypadku leczenia niestabilności emocjonalnej skuteczne może być leczenie dekstrometorfan i chinidyną.

Źródło: OT.4311.29.2018

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W ramach prac nad raportem OT.4311.29.2018 nie odnaleziono wytycznych refundacyjnych (wyszukiwanie z dnia 14.12.2018 r.). Lek został wycofany z obrotu w UE. Na tej podstawie odstąpiono od wyszukiwania wytycznych refundacyjnych.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących zastosowania leku Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) u pacjentów z zespołem opuszkowo-rzekomooopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego, zespołem rzekomooopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library dokonanej w raporcie OT.4311.29.2018. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.03.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w 11.1. *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

**Tabela 3. Kryteria włączenia badań**

Element PICOS	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b>	Populacja pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym / chorobą neuronu ruchowego
<b>Interwencja</b>	Dekstrometorfan/chinidyna
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono; wyłączano badania opisujące nieistotne w analizie punkty końcowe, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.
<b>Rodzaj badania</b>	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania kliniczne o najwyższym poziomie wiarygodności
<b>Inne</b>	Badania opublikowane w języku polskim i angielskim, pełnotekstowe publikacje*.

\* w przypadku badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej, dla których dostępne były uzupełniające dane w postaci doniesień konferencyjnych, te również włączano do przeglądu

### 7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w raporcie OT.4311.29.2018 odnaleziono 2 badania RCT (opisane w 4 publikacjach naukowych) spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania (badanie STAR – NCT 00573443 oraz badanie Smith 2017 - NCT 01806857). Należy zauważyć, że odnalezione badania obejmują pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym jako chorobą zasadniczą, jednak dotyczą leczenia labilności emocjonalnej/ nietrzymania afektu (PBA - pseudobulbar affect), tj. badanie STAR oraz leczenia objawów związanych z zespołem opuszkowym (łac. syndroma bulbare), tj. badanie Smith 2017.

Dodatkowo po dokonaniu aktualizacji odnaleziono badanie Green 2018 (obejmujące pacjentów z badania NCT 01806857), w którym dokonano ponownej oceny poprawy mowy i funkcji połykania u pacjentów leczonych dekstrometorfanem + chinidyną.

Charakterystykę włączonych badań do przeglądu przedstawiono poniżej.

#### **Badanie Green 2018**

Celem badania była ponowna ocena przy użyciu komputerowych analiz mowy i oceny ekspertów klinicznych ogólnego nasilenia upośledzenia mowy u pacjentów z badania NCT 01806857 leczonych : dekstrometorfanem + chinidyną (DM/Q). Do badania włączono 10 pacjentów z pierwotnej grupy 60 pacjentów z rozpoznaniem ALS z badania NCT 01806857. Pacjenci zostali wybrani wyłącznie na podstawie dostępności nagrań mowy. Nagrania analizowano za pomocą automatycznej komputerowej analizy. Ciężkość upośledzenia mowy została oceniona przez trzech doświadczonych logopedów za pomocą bezpośredniego oszacowania wielkości upośledzenia.

Tabela 4. Charakterystyka badań RCT fazy III włączonych do przeglądu

Nazwa badania	Charakterystyka badania	Kryteria selekcji; liczba pacjentów	Punkty końcowe
<b>STAR</b> <b>(NCT 00573443)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Avanir Pharmaceuticals Publikacje: Piro 2010 (oraz dodatkowe Piro 2010b, Brooks 2009, clinicaltrials.gov)	<p>Wieloośrodkowe (62 ośrodki w Ameryce Południowej oraz USA), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg. faza zaślepienia + 12 tyg. open-label</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMq-30: dekstrometorfan 30 mg + chinidyna 10 mg</li> <li>DMq-20: dekstrometorfan 20 mg + chinidyna 10 mg</li> <li>PLC</li> </ul> <p>W ciągu pierwszego tygodnia pacjenci przyjmowali 1 kapsułkę/ dzień; następnie (2-12 tydz.) 2 kapsułki/ dzień.</p> <p>Po zakończeniu fazy zaślepienia, pacjenci byli włączani do 12-tygodniowej otwartej fazy badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-80 lat z PBA i chorobą zasadniczą ALS (spełniający kryteria rozpoznania wg. EL Escorial; czas od diagnozy ALS nie dłuższy niż 30 mies.) lub MS (spełniający kryteria rozpoznania wg McDonald)</li> <li>Pacjenci z wynikiem <math>\geq 13</math> pkt. wg skali CNS-LS;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z jakimkolwiek istotnymi nieprawidłowościami w badaniu elektrokardiograficznym,</li> <li>wrodzony zespół wydłużenia odstępu QT w wywiadzie</li> <li>pacjenci z problemami ze strony układu oddechowego (w tym saturacja <math>&lt; 95\%</math>; liczba oddechów spoza zakresu 12-20/min.),</li> <li>występowanie (także w przeszłości) poważnych zaburzeń psychicznych, w tym obecne objawy depresji (lub wynik <math>&gt; 19</math> wg skali BDI-II);</li> <li>poważna choroba układowa lub dysfunkcja narządu, mogąca zakłócać ocenę badań lub narażać pacjenta na ryzyko;</li> <li>zaostrenie choroby zasadniczej ALS lub MS w ciągu ostatnich 2 miesięcy;</li> <li>u kobiet w wieku rozrodczym wymagano stosowania medycznie akceptowalnej formy kontroli urodzeń;</li> <li>wyłączano kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u>            DMq-30: 110            DMq-20: 107            PLC: 109</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana względem wartości wyjściowej w zakresie epizodów PBA (niekontrolowany śmiech/ płacz; na podstawie danych z dziennika pacjenta)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie epizodów PBA;</li> <li>Liczba dni bez epizodów PBA;</li> <li>Zmiana względem wartości bazowej w punktacji skali CNS-LS;</li> <li>Zmiana względem wartości wyjściowych w skali Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)</li> <li>Zmiana względem wartości bazowej w punktacji skali BDI-II;</li> <li>Jakość życia (kwestionariusz SF-36);</li> </ul> <p>Profil bezpieczeństwa</p>
<b>NCT 01806857</b> Publikacje: Smith 2017 (wraz z erratą)  <u>Źródło finansowania:</u> Avanir Pharmaceuticals	<p>Randomizowane, zaślepienie, badanie typu cross-over.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> okres leczenia 28-30 dni dla każdego ramienia, z 10-15-dniowym okresem wash-out pomiędzy.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMq-20: dekstrometorfan 20 mg + chinidyna 10 mg</li> <li>PLC</li> </ul> <p>W ciągu pierwszego tygodnia pacjenci przyjmowali 1 kapsułkę/ dzień; następnie (2-12 tydz.) 2 kapsułki/ dzień.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem ALS (spełniający kryteria rozpoznania wg. EL Escorial; czas od diagnozy ALS nie dłuższy niż 24 mies.)</li> <li>Zespół opuszkowy objawiający się dysfagią i/lub dyzartrią,</li> <li>Pacjenci z wynikiem od 50 do 80 pkt. wg skali CNS-BFS;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze przyjmowanie skojarzenia dekstrometofanu +, chinidyny;</li> <li>obecne stosowanie dekstrometofanu, chinidyny, chininy, meflochiny, opioidów lub znana nadwrażliwość na te leki;</li> <li>wydłużony odstęp QT, wrodzony długi zespół QT, całkowity blok przedsionkowo-komorowy lub jednoczesne stosowanie leków,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotna zmiana wyników ku CNS-BFS względem wartości początkowej.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena VAS dla objawów opuszkowych (mowa, polykание i ślinienie);</li> <li>Zmiana względem wartości wyjściowych w skali ALS-FRS;</li> <li>Średni czas polykania pokarmów i płynów;</li> <li>Ocena spastyczności w skali Ashworth'a</li> </ul>

Nazwa badania	Charakterystyka badania	Kryteria selekcji; liczba pacjentów	Punkty końcowe
		które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez CYP2D6; <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie inhibitorów monoaminooksydazy;</li> <li>• respiratoterapia;</li> <li>• gastrostomia;</li> <li>• leczenie ślinotoku botoksem w przebiegu 90 dni od badania przesiewowego lub radioterapią w przebiegu 180 dni od badania</li> </ul>	
Opis skal wykorzystanych w ocenie punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skala CNS-LS (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 <math>\geq 13</math> pkt wskazuje na istotne klinicznie objawy PBA;</li> <li>• Skala CNS-BFS (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);</li> <li>• 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;</li> <li>• Skala VAS (Visual Analog Scale); metoda służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami;</li> <li>• Skala ALSFRS (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;</li> <li>• Skala Skala Ashworth'a - służy do oceny wzmożonego napięcia mięśniowego (spastyczności);</li> <li>• 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.</li> <li>• Skala NPI – 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).</li> </ul>			

### 7.2.1. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań. Badanie STAR (Pioro 2010) oraz Smith 2017 oceniono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration. Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania.

Tabela 5. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Agencję

Oceniany element	Ryzyko	
	STAR (Pioro 2010)	Smith 2017
Metoda randomizacji	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane dot. efektów	niskie	niskie
Wybiórcze raportowanie wyników	niskie	niskie
Inne	-	badanie typu cross-over

Źródło: <http://handbook.cochrane.org>

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu STAR (Pioro 2010) oceniono jako niskie. Do randomizacji wykorzystano generowany komputerowo schemat losowy, a uwzględnione w algorytmie randomizacji czynniki predykcyjne stanowiły: ośrodek badawczy oraz choroba podstawowa, co umożliwiło uzyskanie porównywalnych grup. Zaślepieniu podlegali: uczestnicy, personel kliniczny, osoby zbierające dane oraz osoby analizujące



wyniki. W publikacji podano informację, że w celu utrzymania zaślepienia wygląd i opakowanie placebo były identyczne z badaną interwencją. W badaniu zamieszczono opis wykluczeń z badania. W badaniu STAR stopień utraty po 12 tygodniach wyniósł kolejno: 9,2%, 17,8% i 13,8% pacjentów w grupach DMq-30, DMq-20 i PLC.

### **Badanie Smith 2017**

Ryzyko błędu systematycznego w publikacji Smith 2017 oceniono jako niskie. Zaślepieniu podlegali: pacjenci, badacze i pracownicy naukowcy, osoby zarządzające projektami i bazami danych, oraz sponsor badania. Opakowania z lekiem i z placebo znajdowały się w identycznych, nie odróżniających się od siebie opakowaniach i były przechowywane w zalecanych warunkach w aptece na Uniwersytecie w Rochester. Farmaceuci, którzy zajmowali się przygotowaniem oraz wysyłką leków, nie podlegali zaślepieniu. W badaniu zamieszczono opis wykluczeń z badania. Stopień utraty po zakończeniu badania klinicznego wyniósł łącznie 11,7 % dla pacjentów w grupach DMQ i PLC. Ponadto uznano, że możliwość przechodzenia pacjentów między schematami dawkowania w trakcie badania (cross-over) może wpływać na jakość raportowanych danych.

### **Ograniczenia jakości badań**

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

## **7.3. Wyniki**

### **7.3.1. Przeglądy systematyczne**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

### **7.3.2. Badania pierwotne**

#### **7.3.2.1. Analiza skuteczności**

#### **Badanie Green 2018**

W badaniu Green 2018 oceniono przy użyciu komputerowych analiz mowy istotny statystycznie wpływ terapii DM/Q na poprawę całkowitego czasu trwania przerw w wypowiedzi d Cohena 0,73 (95% CI: -1,70; 0,24), ( $p=0,04$ ), proporcja czasu trwania przerwy (definiowana jako całkowity czas trwania przerwy w wypowiedzi w minutach/całkowity czas wypowiedzi w minutach  $\times 100$  (%) ang.  $\text{Pause time} = \frac{\text{total pause time (min)}}{\text{total response (speech + pause) duration (min)}} \times 100$  (%)) d Cohena 0,77 (95% CI: -1,75; 0,21), oraz 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.

Tabela 6. Wyniki badania Green 2018

Descriptive statistics showing the average values for each variable at the pretreatment and post-treatment time points for the active and placebo phases of the study. Cohen's *d* and Cliff's *d* effect sizes indicating the magnitude of the change during each phase of the trial are also reported (note: Cohen's *d* is larger than Cliff's *d* for the same magnitude of change)

Measure	Phase	Before treatment, mean (SD)	After treatment, mean (SD)	P-value	Effect size, <i>d</i> ± (Mean, 95 %CI)
ALSFERS-R Total	Active	38.10 (4.33)	38.60 (4.88)	0.38	
	Placebo	37.30 (4.55)	36.60 (5.06)	0.16	
ALSFERS-R Speech	Active	2.20 (0.92)	2.40 (0.97)	0.50	
	Placebo	2.50 (0.97)	2.30 (0.95)	0.50	
CNS-BFS Speech	Active	22.60 (9.73)	21.20 (10.08)	0.21	
	Placebo	23.10 (9.62)	22.60 (10.39)	0.76	
SLP Severity Rating (Z-score)	Active	0.01 (1.1)	-0.06 (0.9)	0.72	
	Placebo	0.02 (1.0)	0.03 (1.0)	0.96	
Total pause duration (s)	Active	16.94 (18.6)	13.58 (14.2)	0.04*	←
	Placebo	16.87 (17.8)	18.10 (19.1)	0.43	
Pause event (count)	Active	20.6 (17.2)	17.3 (10.9)	0.16	
	Placebo	19.4 (13.6)	20.3 (15.5)	0.69	
Pause event duration(s)	Active	0.75 (0.2)	0.70 (0.2)	0.20	
	Placebo	0.78 (0.2)	0.82 (0.3)	0.96	
Pause time (%)	Active	26.36 (13.5)	22.08 (11.4)	0.02*	←
	Placebo	25.89 (13.4)	26.40 (11.8)	0.72	
Speech event duration(s)	Active	2.19 (0.7)	2.49 (0.7)	0.05*	
	Placebo	2.32 (0.8)	2.29 (0.6)	0.96	→
Speaking rate (wpm)	Active	125.09 (44.3)	127.22 (46.0)	0.57	
	Placebo	121.94 (44.3)	119.43 (46.0)	0.66	
Articulation rate (wpm)	Active	168.64 (48.0)	161.49 (48.6)	0.24	
	Placebo	163.60 (49.6)	159.15 (48.2)	0.33	

\*P < 0.05 denotes the statistical significance of pre vs. post scores across each of the study arms (active, placebo). ± Cohen's *d* effect sizes are reported for continuous variables (SLP severity rating, total pause duration, # pause events, pause event duration, speech event duration, percent pause time, speaking rate, articulation rate); Cliff's *d* effect sizes are reported for ordinal variables (ALSFERS-R Total, ALSFRS-R Speech, CNS-BFS Speech). Arrows indicate the direction of clinician-judged improvement on a given measure, shown for statistically significant variables only. ALSFRS-R, ALS Functional Rating Scale Revised; CI, confidence interval; CNS-BFS, Center for Neurologic Study Bulbar Function Scale; SD, standard deviation; SLP, speech-language pathologist; wpm, words min<sup>-1</sup>

CNS-BFS ang. The Assessment of Bulbar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis, skala samoopisowa dla pacjenta, która ocenia trzy objawy opuszkowe (tj. mowę, polykanie i ślinienie); ALSFRS-R ang. The 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 m.in. mówienie

### Badanie STAR (NCT 00573443; Piore 2010)

W badaniu uczestniczyło 326 pacjentów w wieku od 25 do 80 lat, a średnia wieku wynosiła 51 lat. Około 74% z nich było rasy białej, 19% pochodzenia latynoskiego 4% rasy czarnej, 1% był pochodzenia azjatyckiego. U 60% osób badanych chorobą zasadniczą stanowiło ALS, a 40% MS. W grupie pacjentów DM/Q 30/10 mg uczestniczyło 110 os; w grupie DM/Q 20/10 mg 107, a w grupie placebo 109 os; w czasie pierwszego tygodnia pacjenci otrzymywali lek raz dziennie, następnie dwa razy dziennie. U wszystkich osób badanych występowały istotne klinicznie objawy PBA, z wynikiem w skali CNS-LS wynoszącym 13 lub więcej.

Średnia częstość występowania epizodów PBA/ dzień, w punkcie początkowym badania (oszacowana na podstawie całkowitej liczby epizodów zgłoszonych do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia) wynosiła 4,7 epizody/dzień (SD=9,5) w grupie osób przyjmujących DMq-30, 6,8 (SD=12,9) w grupie osób przyjmujących DMq-20 oraz 4,5 (SD=7,6) w grupie osób przyjmujących placebo.

Po 12 tygodniach obserwacji wyniki wskazywały na poprawę w zakresie częstości występowania epizodów PBA względem wartości wyjściowych we wszystkich porównywanych grupach, jednak IS różnice odnotowano wyłącznie w grupach otrzymujących badany lek (niezależnie od wielkości dawki). W grupach badanych, stosowanie skojarzenia dekstrometorfanu i chinidyny wskazywało na IS większą redukcję liczby epizodów ogółem u pacjentów z PBA, niż w grupie otrzymującej placebo, tj. o prawie 47% dla grupy DMq-30 i 49% w grupie DMq-20 (p<0,0001 w przypadku obu porównań). Średnia zmiana w zakresie dobowej częstości (liczby) epizodów PBA w populacji ITT wynosiła - 4,1 epizodów/dzień w grupie DMq-30, -3,9 w grupie DMq-20 vs PLC - 3,0 (odpowiednio: p=0,0099; p=0,0048).



Odnotowano IS różnice w zakresie ilości 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 NS różnice dla porównania grupy DMq-20 vs PLC). Ponadto, odnotowano IS różnice między grupami badanymi a grupą kontrolną PLC, w zakresie remisji PBA (definiowana jako brak epizodów PBA w okresie ostatnich 2 tyg. badania) – odsetek pacjentów z remisją PBA wynosił 47,3% w grupie DMq-30, 51,4% w grupie DMq-20 oraz 29,4% w grupie PLC.

Średni wynik oceny w skali CNS-LS na początku badania wynosił 19,8 (SD=4,9) w grupie osób przyjmujących produkt DMq-30, 21,0 (SD=5,0) w grupie osób przyjmujących produkt DMq-20 oraz 19,9 (SD=4,7) w grupie osób przyjmujących placebo. Średnia wyników oceny w tej skali uległa istotnemu zmniejszeniu w 12 tygodniu leczenia w przypadku obu grup badanych w porównaniu z grupą kontrolną PLC. Odnotowano zmniejszenie o 8,2 punktu w przypadku produktu DMq-30 [dla porównania DMq-30 vs PLC  $p=0,0002$ ], o 7,5 punktu w przypadku produktu DMq-20 [dla porównania DMq-20 vs PLC  $p=0,0113$ ] oraz 5,7 punktu w przypadku placebo.

Ocena w skali BDI-II wskazała na IS różnice, na korzyść grupy badanej w przypadku porównania wyższej dawki leku, tj. DMq-30 vs PLC, natomiast w przypadku dawki wnioskowanej, tj. DMq-20 nie odnotowano IS różnic w porównaniu z placebo. Podobnie w przypadku oceny nasilenia i częstości objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI, nie wykazano IS różnic między grupami badanymi a grupą otrzymującą placebo.

W przypadku oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 nie odnotowano IS różnic w przypadku porównania DMq-20 vs PLC, natomiast dla porównania DMq-30 vs PLC IS różnice wykazano w zakresie zdrowia psychicznego ogółem oraz dwóch domen: funkcjonowanie społeczne oraz poczucie zdrowia psychicznego.

- Faza otwarta badania (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 zaobserwowanego w okresie z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.

Wyniki w skali CNS-LS ulegały dalszemu obniżaniu, o 2,6 punktów w grupie otrzymującej uprzednio dawkę 30/10 mg, o 2,4 punktów w grupie 20/10 mg, oraz 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 (NCT 01806857)**

W badaniu wzięło udział 60 pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Nuedexta (20/10 mg) lub placebo przez 28 do 30 dni. Po 10-15-dniowym okresie wash-out (eliminacji leku z organizmu) zostali włączeni do przeciwnej grupy terapeutycznej (badanie typu cross-over). 57% stanowili mężczyźni; 95% pacjenci rasy kaukaskiej; 35% pacjentów otrzymywało uprzednio riluzol. Średnia wieku (SD) wynosiła 57.8 lat (11,1).

W grupie otrzymującej aktywne leczenie, wynik w skali CNS-BFS poprawił się, zmniejszając się ze średniej 55,3 w grupie placebo do 53,5 w grupie badanej ( $p < 0,001$ ).

Skala CNS-BFS oceniała objawy opuszkowe (ślinienie, mowa i połykanie). Wyniki oceniane w tej skali poprawiły się po zastosowaniu leczenia produktu leczniczego Nuedexta i wyniosły odpowiednio: ślinienie: 15,8 w stosunku do 14,3, gdy pacjenci stosowali PLC ( $p=0,004$ ); mowa: 24,6 vs. 22,2 ( $p = 0,003$ ); połykanie: 18,9 vs. 17,1 ( $p = 0,009$ ).

W przypadku wyników ocenianych za pomocą skali ALSFRS (ocena stanu sprawności) uzyskano IS różnice na korzyść aktywnego leczenia w domenie objawów opuszkowe (ślinienie, mowa i połykanie). Lek nie wpływał jednak na wyniki dla domen z zakresu motoryki i oddychania.

### **7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

#### **➤ Badanie STAR (NCT 00573443; Pioro 2010)**

Ogółem, odsetek pacjentów zgłaszających występowanie 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 AE (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 zw. 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 AE było częstsze w grupie DMq-20, u 9,3% (10 pacjentów) niż w grupie DMq-30, 5,5% (6 pacjentów) czy grupie placebo, 1,8% (2 pacjentów).

Wśród często zgłaszanych AE ( $\geq 10\%$  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.

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

Wśród często zgłaszanych AE ( $\geq 10\%$  pacjentów) odnotowano upadki, zawroty i bóle głowy, nudności, biegunkę, senność i zmęczenie.

#### ➤ **Smith 2017 (NCT 01806857)**

Większość odnotowanych AE była łagodna lub umiarkowana. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania DMQ były zaparcia, biegunka, nudności i zawroty głowy.

Pięciu pacjentów w badaniu doświadczało ciężkich AE, 2 z podczas otrzymywania DMQ i 3 pacjentów podczas fazy placebo. U jednego 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).

#### ➤ **FDA**

W dokumencie FDA z 2015 r. jako najczęstsze działania niepożądane (występowanie u  $>3\%$  pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo) u pacjentów przyjmujących lek NUEDEXTA wskazano: biegunka, zawroty głowy, kaszel, wymioty, osłabienie, obrzęki obwodowe, zakażenie dróg moczowych, grypa, zwiększona aktywność GGT i wzdęcia.

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.

Wśród ostrzeżeń i środków ostrożności wskazano na trombocytopenię i inne reakcje nadwrażliwości, hepatotoksyczność oraz zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (por. z informacjami poniżej).

➤ Poniżej dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Nuedexta na podstawie danych z ChPL.

#### Opis wybranych działań niepożądanych:

- Trombocytopenia - chinidyna może powodować ciężką lub śmiertelną małopłytkowość immunologiczną. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii związanej z mniejszymi dawkami chinidyny zawartej w produkcie Nuedexta nie jest znane. Przed wystąpieniem trombocytopenii lub w jej trakcie mogą pojawić się objawy nieswoiste, takie jak zawroty głowy, dreszcze, gorączka, nudności i wymioty. (...) Trombocytopenia związana ze stosowaniem chinidyny zwykle, choć nie zawsze, ustępuje w ciągu kilku dni od przerwania stosowania produktu leczniczego powodującego nadwrażliwość;
- Nadwrażliwość - stosowanie chinidyny w większych dawkach jest również związane z zespołem toczniopodobnym obejmującym zapalenie wielostawowe, niekiedy wraz z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych. Inne powiązania to wysypka, skurcz oskrzeli, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna, zapalenie naczyń, zapalenie błony naczyniowej, obrzęk naczynioruchowy, agranulocytoza, zespół Sjögrena, ból mięśni, zwiększona aktywność enzymów mięśni szkieletowych w surowicy krwi oraz choroba zapalna płuc. Dekstrometorfan można również powiązać z reakcjami nadwrażliwości, w tym pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym i dusznościami;
- Hepatotoksyczność - u pacjentów przyjmujących chinidynę zgłaszano zapalenie wątroby, w tym ziarniniakowe zapalenie wątroby, zwykle w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia. Objawami mogą być

gorączka, a także trombocytopenia i inne oznaki nadwrażliwości. (...) W większości przypadków objawy ustępują po przerwaniu stosowania chinidyny;

- Zaburzenia rytmu serca - produkt leczniczy Nuedexta może powodować wydłużenie QT, i w związku z tym wielokształtny częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes. Przed rozpoczęciem leczenia należy wyleczyć hipokaliemię i hipomagnezemię, a w przypadku wskazania klinicznego w trakcie leczenia należy monitorować stężenie potasu i magnezu w surowicy. (...) Wystąpienie LVH i LVD jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem, rozpoznaną chorobą wieńcową lub udarem w wywiadzie. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, np. omdlenia lub kołatanie serca, należy przerwać stosowanie produktu Nuedexta i dalej monitorować stan pacjenta;
- Zespół serotoninowy - w trakcie stosowania produktu Nuedexta z innymi lekami serotoninergicznymi może zwiększyć się ryzyko wystąpienia „zespołu serotoninowego” z powodu interakcji farmakodynamicznych. Objawy zespołu serotoninowego obejmują zmiany stanu psychicznego, nadciśnienie, niepokój ruchowy, mioklonię, hipertermię, wzmożenie odruchów (hiperrefleksję), obfite pocenie się, dreszcze i drżenie. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać leczenie. (...) Ze względu na interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne jednoczesne stosowanie produktu Nuedexta i leków z grupy TCA nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Jeśli pacjent jest jednocześnie leczony SSRI, należy zachować ostrożność.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zaburzenia żołądka i jelit (takie jak biegunka, nudności), zaburzenia układu nerwowego (takie jak zawroty głowy, ból głowy, senność) oraz zmęczenie. Wśród ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nuedexta są spastyczność mięśni, depresja oddechowa oraz zmniejszone nasycenie krwi tlenem.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W aktualnych zleceniach MZ brak informacji nt. kosztów leku Nuedexta i liczbie sprowadzonych opakowań. Poniżej zamieszczono informacje pochodzące z raportu OT.4311.29.2018.

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że w roku 2018, do daty przekazania zlecenia do AOTMiT, wpłynęły łącznie 3 wnioski o refundację 14 opakowań w ramach importu docelowego produktu leczniczego Nuedexta, z czego żaden nie został rozpatrzony pozytywnie. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) za rok 2018**

Rok	Liczba wniosków ogółem	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba nr. PESEL	Wiek pacjentów (lata)	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację (netto, zł)
2018	3	0	3	34, 52, 79	14	0

\* kapsułki à 20mg/10mg

W związku z tym, że zlecenie nie zawierało informacji o cenie opakowania produktu leczniczego Nuedexta, wystosowano pismo z prośbą o uzupełnienie tych informacji. W dniu 19 grudnia 2018 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że średnia cena netto sprzedaży leku do apteki wynosi 5 490,00 zł. Po uwzględnieniu 8% podatku VAT oraz marży detalicznej cena jednostkowa wynosi 6 031,82 zł, przy czym opłatność pacjenta to 3,20 zł za opakowanie.

Koszt sprowadzenia 14 opakowań wyniósłby z perspektywy NFZ 84 400,61 zł. Łączna dopłata pacjentów wyniosłaby natomiast 44,80 zł. Roczny koszt terapii dla jednego pacjenta, przy założeniu dawki wg FDA, tj. 20mg/10mg dwa razy dziennie, wynosi 73 398,39 zł z perspektywy NFZ i 38,96 zł z perspektywy pacjenta. 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.

Źródło: OT.4311.29.2018

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem znak PLD.46434.6252.2018.AK (data wpływu do AOTMiT 16.07.2018 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego, tj. w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499, z późn. zm.), produktu leczniczego:

- Nuedexta (dextromethorphan hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg,

we wskazaniu:

- zespół opuszkowo-rzekomooopuszkowy w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego.

Ponieważ ww. produkt leczniczy był już oceniany we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne na tej samej podstawie prawnej, tj. w ramach importu docelowego, w dniu 9.09.2019 r. Prezes AOTMiT zwrócił się z prośbą o wycofanie zlecenia i przyjęcie jako obowiązujących uprzednio wydanego stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa. Pismem z dnia 12.02.2020 r. znak PLD.46434.6252.2018.3.AK (data wpływu do AOTMiT 12.02.2020 r.) Minister Zdrowia poinformował o podtrzymaniu zlecenia oraz dodaniu dodatkowego wskazania:

- zespół rzekomooopuszkowy w przebiegu choroby neuronu ruchowego.

W opinii analityków Agencji wszystkie ww. wskazania są ze sobą tożsame w kontekście oceny technologii medycznej i zbadania zasadności na sprowadzanie leku w ramach importu docelowego (uzasadnienie patrz uwagi analityków w rozdziale (4.1 *Technologia oceniana – opis*).

### Problem zdrowotny

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, prowadzącą do uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego. Neurony ruchowe zlokalizowane są w rdzeniu kręgowym, opuszcze 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; około 3/4 przypadków ALS) oraz postać z początkowymi zaburzeniami mowy i połykania (opuszkową, ang. bulbar onset; około 1/4 przypadków ALS). Objawy rzekomooopuszkowe, takie jak labilność emocjonalna i nadmierne ziewanie, występują w większości przypadków.

Częstość występowania ALS szacuje się na około 7 na 100 000 w populacji ogólnej. Jest niewielka przewaga w zachorowalności mężczyzn w stosunku do kobiet (1,5:1). Mniejszą zachorowalność wśród kobiet tłumaczy się możliwym ochronnym działaniem hormonów żeńskich, co może potwierdzać zwiększona zachorowalność wśród starszych kobiet. Średni wiek zachorowania dla sporadycznego ALS wynosi 64 lata. Jedynie w 5% przypadków choroba rozpoczyna się przed 30 rokiem życia. Około 10% pacjentów ma wykryte ALS w wieku poniżej 45. r.ż.

ALS występuje rzadko, 1-2 przypadki na 100 000 osób. Zapadalność wynosi od 4-6 na 100 000 osób. W populacji polskiej można zatem ocenić liczbę chorych na około 2-3 tysiące. Średni wiek zachorowania przypada na V-VI dekadę życia.

### Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu PBA nie istnieje alternatywna technologia medyczna. Obecnie stosuje się leki przeciwdepresyjne: TLPD, SSRI, kwas walproinowy oraz lit.

### Rekomendacje kliniczne

Według American Academy of Neurology (AAN 2017), w leczeniu PBA może być pomocny dekstrometorfan i chinidyna, o ile zostały one zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Europejskie towarzystwo naukowe Neurologów (EFNS 2012), wskazują że w przypadku leczenia niestabilności emocjonalnej skuteczne może być leczenie dekstrometorfan i chinidyną.

### Rekomendacje refundacyjne



Odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w raporcie OT.4311.29.2018 odnaleziono 2 badania RCT (opisane w 4 publikacjach naukowych) spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania (badanie STAR – NCT 00573443 oraz badanie Smith 2017 - NCT 01806857). Należy zauważyć, że odnalezione badania obejmują pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym jako chorobą zasadniczą, jednak dotyczą leczenia labilności emocjonalnej/ nietrzymania afektu (PBA - pseudobulbar affect), tj. badanie STAR oraz leczenia objawów związanych z zespołem opuszkowym (łac. syndroma bulbare), tj. badanie Smith 2017.

Dodatkowo po dokonaniu aktualizacji odnaleziono badanie Green 2018 (obejmujące pacjentów z badania NCT 01806857), w którym dokonano ponownej oceny poprawy mowy i funkcji połykania u pacjentów leczonych dekstrometorfanem + chinidyną.

W badaniu Green 2018 oceniono przy użyciu komputerowych analiz mowy istotny statystycznie wpływ terapii DM/Q na poprawę całkowitego czasu trwania przerw w wypowiedzi (d) Cohena= 0,73 (95% CI: -1,70; 0,24), (p=0,04), proporcja czasu trwania przerwy (definiowany jako całkowity czas trwania przerwy w wypowiedzi w minutach/całkowity czas wypowiedzi w minutach × 100 (%) ang. Pause time = total pause time (min)/total response (speech + pause) duration (min) × 100 (%), (d) Cohena= 0,77 (95% CI: -1,75; 0,21), oraz średniego czasu trwania wypowiedzi (s) (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.

W badaniu STAR po 12 tygodniach obserwacji wyniki wskazywały na poprawę w zakresie częstości występowania epizodów PBA względem wartości wyjściowych we wszystkich porównywanych grupach, jednak IS różnice odnotowano wyłącznie w grupach otrzymujących badany lek (niezależnie od wielkości dawki). W grupach badanych, stosowanie skojarzenia dekstrometorfanu i chinidyny wskazywało na IS większą redukcję liczby epizodów ogółem u pacjentów z PBA, niż w grupie otrzymującej placebo. Odnotowano IS różnice w zakresie ilości 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 NS różnice dla porównania grupy DMq-20 vs PLC). Średnia wyników oceny w skali CNS-LS uległa istotnemu zmniejszeniu w 12 tygodniu leczenia w przypadku obu grup badanych w porównaniu z grupą kontrolną PLC.

W przypadku oceny bezpieczeństwa, ogółem, odsetek pacjentów zgłaszających występowanie 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 AE (oba w grupie DMq-20) sklasyfikowano jako prawdopodobnie związane z leczeniem. Wśród często zgłaszanych AE (≥10% pacjentów) odnotowano upadki, zawroty i bóle głowy, nudności, biegunkę, senność i zmęczenie.

W publikacji 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, wynik w skali CNS-BFS poprawił się, zmniejszając się ze średniej 55,3 w grupie placebo do 53,5 w grupie badanej (p <0,001). Wyniki oceniane w skali CNS-BFS, poprawiły się po zastosowaniu leczenia produktu leczniczego Nuedexta i wyniosły odpowiednio: ślinienie: 15,8 w stosunku do 14,3, gdy pacjenci stosowali PLC (p=0,004); mowa: 24,6 vs. 22,2 (p = 0,003); połykanie: 18,9 vs. 17,1 (p = 0,009). W przypadku wyników ocenianych za pomocą skali ALSFRS (ocena stanu sprawności) uzyskano IS różnice na korzyść aktywnego leczenia w domenie objawów opuszkowe (ślinienie, mowa i połykanie). Lek nie wpływał jednak na wyniki dla domen z zakresu motoryki i oddychania.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania DMQ były zaparcia, biegunka, nudności i zawroty głowy. Pięciu pacjentów w badaniu doświadczało ciężkich zdarzeń niepożądanych, 2 z podczas otrzymywania DMQ i 3 pacjentów podczas fazy placebo. U jednego 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).

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

W aktualnych zleceniach MZ brak informacji nt. kosztów leku Nuedexta i liczbie sprowadzonych opakowań. W 2018 roku średnia cena detaliczna leku wynosiła 6 031,82 zł (odpłatności pacjenta 3,20 zł za opakowanie). Roczny koszt terapii dla jednego pacjenta (dawkowanie wg FDA) wynosi 73 398,39 zł z perspektywy NFZ.

## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- Pioro 2010** Pioro EP et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol.* 2010 Nov;68(5):693-702. doi: 10.1002/ana.22093
- Pioro 2010b** Pioro EP et al. Persistent Efficacy of Dextromethorphan (DM)/Quinidine (Q) for Pseudobulbar Affect (PBA): Results from a 12-Week, Open-Label Extension (OLE) Study. Conference: 62nd Annual Meeting of the American-Academy-of-Neurology, Volume: 75, July 2010.
- Brooks 2017** Brooks B. et al. Persistence of Effect of Dextromethorphan Hydrobromide/Quinidine Sulfate (DM/Q) for Pseudobulbar Affect (PBA): Results from a 12-Week Open-Label Extension (OLE) Study (P6.313). April 18, 2017; 88 (16 Supplement) APRIL 28, 2017
- Smith 2017** Smith R, et. al Enhanced Bubar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Nuedexta Treatment Trial; *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* Jul 2017;14(3):762-772
- Green 2018** Green J. et al. Additional evidence for a therapeutic effect of dextromethorphan/quinidine on bu bar motor function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A quantitative speech analysis, *Br J Clin Pharmacol.* 2018, 84(12): 2849–2856, doi: 10.1111/bcp.13745

### Rekomendacje kliniczne

- AAN 2009** Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioural impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. <http://n.neurology.org/content/73/15/1227.long> [data dostępu: 07.01.2019 r.]
- EFNS 2012** EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x> [data dostępu: 07.01.2019 r.]

### Pozostałe publikacje

- ALS.CA** Fact Sheets, Amyotrophic Lateral Sclerosis Society of Canada <https://www.als.ca/wp-content/uploads/2017/04/ALSCAN-Pseudobulbar-Affect-EN.pdf> [data dostępu: 31.12.2018 r.]
- ChPL Nuedexta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nuedexta [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuedexta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuedexta-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 06.03.2020 r.]
- Agencja Żywności i Leków** Food and Drug Administration <https://www.accessdata.fda.gov/> [data dostępu: 17.12.2018 r.]
- Rubinowicz-Zasada 2015** Rubinowicz-Zasada et al. Stwardnienie boczne zan kowe – choroba neuronu ruchowego. Prezentacja przypadku, *Pediatr Med Rodz* 2015, 11 (1), p. 112–118
- Gibbons 2018** G bbons et al., Sposoby leczenia skrajnego zmęczenia i braku energii w stwardnieniu zanikowym bocznym/chorobie neuronu ruchowego, *Cochrane.org*, [https://www.cochrane.org/pl/CD011005/NEUROMUSC\\_sposoby-leczenia-skrajnego-zmeczenia-i-braku-energii-w-stwardnieniu-zanikowym-bocznymchorobie](https://www.cochrane.org/pl/CD011005/NEUROMUSC_sposoby-leczenia-skrajnego-zmeczenia-i-braku-energii-w-stwardnieniu-zanikowym-bocznymchorobie), dostęp 6.02.2020

### Pozostałe publikacje

- OT.4311.29.2018** Nuedexta (dekstrometorfan + chinidyna) kapsułki à 20mg/10mg we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczneOpracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	Search Amyotrophic lateral sclerosis	26695
#2	Search Amyotrophic Lateral Sclerosis [Mesh]	18381
#3	Search als	22499
#4	Search ((Lou Gehrig's disease) OR Lou-Gehrigs Disease) OR Lou Gehrig Disease	26716
#5	Charcot disease	32197
#6	Search (Guam Disease) OR Guam Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis	27015
#7	Search ((((((Guam Disease) OR Guam Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis) OR ((Lou Gehrig's disease) OR Lou-Gehrigs Disease) OR Lou Gehrig Disease)) OR Charcot disease) OR als) OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh] OR amyotrophic lateral sclerosis	38693
#8	Nuedexta	16
#9	AVP-923	42
#10	AVP-786	6
#11	Dextromethorphan and quinidine	245
#12	Search ((((((Dextromethorphan) AND quinidine)) OR AVP-786) OR AVP-923) OR Nuedexta	249
#13	Search ((((((Dextromethorphan) AND quinidine)) OR AVP-786) OR AVP-923) OR Nuedexta) AND ((((((Guam Disease) OR Charcot disease) OR Lou Gehrig's disease) OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh]) OR als) OR Amyotrophic lateral sclerosis)	37
#14	Search ((((((Dextromethorphan) AND quinidine)) OR AVP-786) OR AVP-923) OR Nuedexta) AND ((((((Guam Disease) OR Charcot disease) OR Lou Gehrig's disease) OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh]) OR als) OR Amyotrophic lateral sclerosis) Filters: Publication date from 2018/01/01	5

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	exp amyotrophic lateral sclerosis/	33420
#2	als.ab,kw,ti.	35169
#3	Lou-Gehrigs Disease.ab,kw,ti.	198
#4	Charcots disease.ab,kw,ti.	33
#5	Guam Disease.ab,kw,ti.	3
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	47927
#7	nuedexta.ab,kw,ti.	57
#8	AVP-923.af.	43
#9	AVP-786.af.	15
#10	dextromethorphan.ab,kw,ti.	2911
#11	quinidine.ab,kw,ti.	3450
#12	10 or 11	6021
#13	7 or 8 or 9 or 12	6067
#14	6 and 13	95
#15	14 and 2018:2020.(sa_year).	11



**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2020 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	528
	("ALS"): ti,ab,kw	30358
	Lou Gehrig Disease	32
	Charcot disease	225
	("amyotrophic lateral sclerosis"):ti,ab,kw	1142
	Guam Disease	25
	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	30852
	nuedexta	16
	dextromethorphan	661
	quinidine	629
	#9 and #10	85
	AVP-923	22
	AVP-786	15
	#8 or #11 or #12 or #13	96
	#7 and #14 with Cochrane L brary publication date from Jan 2018 to present	10

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA (aktualizacja przeglądu)

