



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

**Edarabid (edarawon)**  
**we wskazaniu:**  
stwardnienie zanikowe boczne

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.2.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.431.7.2017)

Data ukończenia: 24.03.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	6
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	6
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	10
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	23
3.5. Podsumowanie .....	23
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>27</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>30</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>31</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	31

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.431.7.2017<sup>1</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2017 oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 80/2017 (nr w BIP 110/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej edarawon (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### 1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.3586.2020.2.KW dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne w latach 2019-2020** [pismo MZ: PLD.45340.3586.2020.2.KW]

<b>Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)</b>	<i>Edarabid, Edaravonum, fiołka á 1,5 mg/ml á 20 ml</i>
<b>Koszt za opakowanie produktu</b>	<i>170 zł*</i>
<b>Liczebność populacji</b>	<i>1 w toku</i>
<b><u>Lista innych produktów wyłącznie <i>sprowadzanych</i> w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu (dotychczas brak produktów refundowanych w analizowanym wskazaniu)</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Edaravone, Edaravonum, fiołka á 30 mg/20 ml á 20 ml;</i></li> <li>• <i>Neuedexta, Dextromethorphan hydrobromide + quinidine sulfate, tabletki á 20 mg+10 mg, opakowanie á 60 kapsulek;</i></li> <li>• <i>Radicava, Edaravonum, fiołka á 30 mg/20 ml, opakowanie á 100 ml;</i></li> <li>• <i>Radicut, Edaravonum, fiołka á 30 mg/20ml á 20 ml.</i></li> </ul>

\* Cena produktu leczniczego Edarabid to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dnia 11.01.2021 r.)

<sup>1</sup> Opracowanie OT.431.7.2017 dot. substancji edarawon (*edaravonum*) - produkt leczniczy Radicut, natomiast niniejsze opracowanie dotyczy produktu Edarabid (edarawon).

## 2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 04.03.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN) (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC) ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGC) ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://ptneuro.pl/> i <https://neuroedu.pl/>);
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease (<http://www.wfnals.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „Amyotrophic Lateral Sclerosis”, ALS.

Nie zidentyfikowano wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po 2017 roku.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających edarawon w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.02.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 06.10.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.431.7.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** populacja pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym.

**Interwencja:** edarawon (EVN).

**Komparator:** nie ograniczono.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania edarawon w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Do opracowania włączano badania, w których uczestniczyło przynajmniej 50 pacjentów.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania pierwotne opublikowane po 2017 r.:

- **Okada 2018** – badanie retrospektywne oceniające długoterminowy wpływ leczenia EVN na przeżycie pacjentów z ALS.
- **Lunetta 2020** – badanie obserwacyjne typu „real-world data” pacjentów z ALS leczonych w 39 włoskich ośrodkach oceniające skuteczność leczenia edarawonem (EVN) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.
- **Vu 2020** – badanie typu „real-world data” weteranów z ALS mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii EVN w porównaniu do riluzolu.

oraz publikacje aktualizujące dot. badań włączonych do opracowania nr OT.431.7.2017 (analizy post-hoc):

- **Shefner 2020** – analizy post-hoc badania **MCI-186-19** przeprowadzone w celu prognozowania wyników z podwójnie zaślepionej i kontrolowanej placebo fazy badania.
- **Palumbo 2019** – analizy post-hoc badań **MCI-186-16** oraz **MCI-186-19** przeprowadzone celem porównania rozkładów zmian w wyniku w skali ALSFRS-R do 24 tygodnia dla całej populacji.

Tabela 2. Skrókowa charakterystyka włączonych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie <b>Lunetta 2020</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Badanie nie otrzymało żadnych dotacji od instytucji finansujących z sektora publicznego, komercyjnego lub non-profit.</p>	<p><b>Badanie:</b> - wieloośrodkowe (39 ośrodków we Włoszech) - obserwacyjne - typu „real-world data”</p> <p><b>Cel badania:</b> ocena skuteczności leczenia edarawonem (EVN) u pacjentów z ALS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną z bazy danych Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials (PRO-ACT)</p> <p><b>Interwencja:</b> EVN (brak danych na temat dawki)</p> <p><b>Okres analizowanych danych:</b> od maja 2017 do maja 2019</p>	<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie klinicznie prawdopodobnego (ang. probable) lub określony (ang. definite) ALS zgodnie ze zmienionymi kryteriami EI Escorial</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>% FVC równy lub większy niż 80% przewidywanej wartości prawidłowej dla płci, wzrostu i wieku w pozycji siedzącej mierzonego podczas wizyty przesiewowej</li> <li>wynik <math>\geq 2</math> we wszystkich pozycjach w skali ALSFRS-R podczas wizyty przesiewowej</li> <li>czas trwania choroby od wystąpienia objawów nie dłuższy niż 24 miesiące</li> <li>zmniejszenie wyniku ALSFRS-R o 1–4 w trakcie 12-tygodniowego okresu obserwacji między badaniem przesiewowym a badaniem początkowym</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>współistniejąca poważna choroba neurologiczna lub neurodegeneracyjna</li> <li>współistniejąca poważna choroba innych układów lub narządów</li> <li>klirens kreatyny poniżej 50 ml / min,</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>pacjenci, którzy nie rozumieją lub nie wyrażają świadomej zgody na badanie</li> </ul> <p>Pacjenci z grupy kontrolnej z bazy PRO-ACT musieli także spełnić powyższe kryteria włączenia i wyłączenia.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>331 pacjentów z ALS leczonych EVN (ostatecznie analizowano wyniki dla 197 pacjentów)</li> <li>290 pacjentów z bazy PRO-ACT (kontrola)</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite do D-50 zdefiniowane jako punkt czasowy, w którym ALSFRS-R (Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Boczne) spada do 24 punktów, bądź czas do osiągnięcia 60% natężonej pojemności życiowej (FVC)</li> <li>postęp choroby mierzony co kwartał za pomocą skali ALSFRS-R</li> <li>czynność układu oddechowego; ocena spadku % wskaźnika FVC mierzonego kwartalnie</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja EVN w perspektywie długoterminowej (48 tygodni), biorąc pod uwagę następujące zmienne: <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie zdarzeń niepożądanych (AE)</li> <li>pojawiające się zmiany w badaniu przedmiotowym w wyniku leczenia</li> <li>parametry życiowe (ciśnienie krwi i temperatura ciała)</li> <li>masa ciała</li> <li>diagnostyka laboratoryjna (biochemia i hematologia)</li> </ul> </li> </ul>
<p>Badanie <b>Vu 2020</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak danych</p>	<p><b>Badanie:</b> - obserwacyjne - typu „real-world data”</p> <p><b>Cel badania:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia EVN u weteranów z ALS w porównaniu z riluzolem</p> <p><b>Interwencja:</b> EVN (brak opisu dawkowania)* lub EVN + riluzol</p> <p><b>Komparator:</b> riluzol (brak opisu dawkowania)</p> <p><b>Okres analizowanych danych:</b> dane pacjentów od 1 sierpnia 2017 r. do 30 września 2019 r.</p>	<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie kliniczne ALS zgodnie z kryteriami EI Escorial</li> <li>zachowana zdolność do chodzenia lub samodzielnego żywienia</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>znaczna niewydolność oddechowa lub trudności z oddychaniem mierzone za pomocą wyników w skali ALSFRS-R w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia przepisany lekiem</li> <li>choroby współistniejące które komplikują ocenę ALS (np. choroba Parkinsona, demencja i schizofrenia)</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe:</b> „Ostra faza” (zdarzenia występujące w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek zgonów</li> <li>przerwanie leczenia (brak przyjęcia kolejnej dawki leczenia / niezrealizowanie recepty na riluzol w ciągu 60 dni od podania ostatniej dawki i przed końcem obserwacji)</li> <li>hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analizowano 223 pacjentów z ALS (72,6% EVN + riluzol, 27,4% EVN) z 369 włączonych do analizy, którzy otrzymali co najmniej 1 receptę na EVN i 669 pacjentów otrzymujących tylko riluzol</li> <li>• w wyodrębnionej z ogólnej grupy podgrupie „chronic user” analizowano 96 pacjentów otrzymujących EVN i 424 pacjentów otrzymujących tylko riluzol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku w skali ALS-FRS-R w czasie wizyty początkowej w stosunku do wyniku końca okresu obserwacji</li> </ul> <p>„Przewlekła faza” (zdarzenia występujące u osób otrzymujących co najmniej 6 miesięcy leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek zgonów</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• progresja ALS <ul style="list-style-type: none"> <li>- hospitalizacja związana z ALS,</li> <li>- duszność lub ortopnea (objaw chorobowy polegający na nasilaniu się duszności w pozycji leżącej)</li> <li>- zastępcze markery pogorszenia czynnościowego (tracheostomia, wentylacja mechaniczna i przezskórna gastrostomia endoskopowa)</li> </ul> </li> </ul>
<p>Badanie <b>Okada 2018</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak danych</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywne</li> <li>- jednoośrodkowe (Kumamoto Saishunso National Hospital w Japonii)</li> </ul> <p><b>Cel badania:</b> ocena długoterminowego wpływu leczenia EVN na przeżycie pacjentów z ALS</p> <p><b>Interwencja:</b> EVN raz dziennie w 60-minutowej infuzji dożylniej. EVN był początkowo podawany przez 14 kolejnych dni, po czym następował 2-tygodniowy okres przerwy, a następnie podawany przez 10 dni w przeciągu 2 tygodni zgodnie ze standardowym protokołem.</p> <p><b>Komparator:</b> grupa nie leczona EVN (ang. not treated with edaravone, control group)</p> <p>W obu grupach pacjentom, którzy przyjmowali riluzol, przepisywano ten sam lek w sposób ciągły bez zmiany dawkowania.</p> <p><b>Okres analizowanych danych:</b> EVN: od 2010 do 2016 Komparator/kontrola: do czerwca 2015<sup>^</sup></p>	<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie kliniczne ALS zgodnie z kryteriami El Escorial</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie podano</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EVN: 27 pacjentów (15 mężczyzn, 12 kobiet; średni wiek 62 ± 9,4 lat), średni czas leczenia EVN 8,8 ± 6,0 miesiąca, 25 (93%) przyjmowało równocześnie riluzol</li> <li>• Kontrola: 30 pacjentów (19 mężczyzn, 11 kobiet; średni wiek, 67 ± 9,7 roku), 23 (77%) przyjmowało równocześnie riluzol</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez tracheostomii lub śmierci</li> </ul> <p><b>Drużorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany w ALSFRS-R</li> <li>• zmiany w stężeniu kreatyniny w surowicy</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, reakcje niepożądane na lek i nieprawidłowe wskaźniki biochemiczne)</li> </ul>
<p>Badanie <b>MCI-186-16 (NCT00330681)</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy</li> <li>- wieloośrodkowe (29 ośrodków w Japonii)</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b> EVN 60 mg/dzień w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min (roztwór w soli fizjologicznej)</p> <p><b>Komparator:</b> PLC: sól fizjologiczna w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 20-75 lat zdefiniowani jako „określony ALS”, „prawdopodobny ALS” „prawdopodobny, potwierdzony laboratoryjnie ALS” i spełniający kryteria rozpoznania wg. EL Escorial/Airlie House;</li> <li>• Pacjenci z odsetkiem natężonej pojemności życiowej wynoszącym co najmniej 70%;</li> <li>• Pacjenci, u których zaobserwowano zmianę 1-4 punktów w skali ALSFRS-R</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem wartości bazowej w skali ALSFRS-R<sup>#</sup>.</li> </ul> <p><b>Drużorzędowe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony lub określony stan progresji choroby;</li> <li>• Zmiana względem wartości bazowej w odsetku natężonej pojemności życiowej (%FVC);</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Okres obserwacji:</b> 36 tyg. (12 tyg. obserwacji wstępnej i 24 tyg. interwencji)</p> <p>Pierwszy cykl leczenia składał się z okresu 14 dni podawania leku oraz okresu 14 dni obserwacji. Cykle 2-6 składały się z okresu 10/14 dni podawania leku. W każdym cyklu po okresie podawania leku następował 14-dniowy okres obserwacji.</p>	<p>podczas 12 tyg. okresu obserwacyjnego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z 1 i 2 stopniem ALS zgodnie z japońską klasyfikacją nasilenia choroby);</li> <li>• Pacjenci nie dłużej niż 3 lata po rozpoznaniu choroby;</li> <li>• Pacjenci, u których postęp choroby w ciągu 12 tygodni przed podaniem leku spełniał inne kryteria.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, którzy decyzją lekarza zostali niedopuszczeni do udziału w badaniach, ponieważ ich ogólny stan uległ pogorszeniu do tego stopnia, że wymagali hospitalizacji z powodu ciężkich chorób wątroby, serca, nerek, itp., lub wymagali podania antybiotyków z powodu infekcji;</li> <li>• Pacjenci skarżący się na trudności z oddychaniem spowodowane pogarszającymi się funkcjami oddechowymi;</li> <li>• Pacjenci z takimi komplikacjami, jak choroba Parkinsona, schizofrenia, demencja, niewydolność nerek lub inne poważne komplikacje, oraz pacjenci z anamnezą nadwrażliwości na edarawon;</li> <li>• Pacjenci z kliresem kreatyniny poniżej 50 ml/min w okresie 28 dni przed leczeniem.</li> </ul> <p>Pacjenci, którzy byli już leczeni riluzolem mogli go nadal otrzymywać pod warunkiem, że schemat dawkowania nie ulegnie zmianie.</p> <p><b>Liczba pacjentów (analiza FAS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edarawon (MCI-186): 101</li> <li>• PLC: 104</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem wartości bazowej w punktacji zmodyfikowanej skali Norrisa<sup>^</sup>;</li> <li>• Jakość życia (kwestionariusz ALSAQ40);</li> <li>• Bezpieczeństwo (AE, ADR, test laboratoryjny, badania sensoryczne).</li> </ul>
<p>Badanie <b>MCI-186-19 (NCT01492686)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (31 ośrodków w Japonii),</li> <li>- randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b> EVN 60 mg/dzień w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min (roztwór w soli fizjologicznej);</p> <p><b>Komparator:</b> PLC: sól fizjologiczna w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 36 tyg. (12 tyg. obserwacji wstępnej i 24 tyg. interwencji).</p> <p>Pierwszy cykl leczenia składał się z okresu 14 dni podawania leku oraz okresu 14 dni obserwacji. Cykle 2-6 składały się z okresu 10/14 dni podawania leku. W każdym cyklu po okresie podawania leku następował 14-dniowy okres obserwacji.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 25-75 lat z diagnozą ALS (stopień 1 i 2 zgodnie z japońską klasyfikacją nasilenia ALS);</li> <li>• Pacjenci zdefiniowani jako „określony ALS”, „prawdopodobny ALS” i spełniający kryteria rozpoznania wg. EL Escorial/Airlie House;</li> <li>• Pacjenci, u których zaobserwowano spadek 1-4 punktów w skali ALSFRS-R podczas 12 tyg. okresu obserwacyjnego;</li> <li>• Pacjenci z punktacją co najmniej 2/12 w skali ALSFRS-R;</li> <li>• Odsetek natężonej pojemności życiowej (%FVC) na poziomie co najmniej 80%;</li> <li>• Pacjenci, którzy mogą jeść posiłki, wypróżniać się lub samodzielnie się poruszać i nie wymagają</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem wartości bazowej w skali ALSFRS-R<sup>#</sup>.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do zgonu od daty randomizacji;</li> <li>• Czas do określonego stanu progresji od momentu randomizacji (np. brak możliwości samodzielnego chodzenia, niedowład ramienia, tracheostomia, podłączenie do respiratora, karmienie przez sondę nosowo-żołądkową);</li> <li>• Odsetek natężonej pojemności życiowej (%FVC);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>wsparcia w zakresie codziennego funkcjonowania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania ALS nie dłuższy niż 2 lata od pierwszych objawów choroby;</li> <li>• Pacjenci, u których postęp choroby w ciągu 12 tygodni przed podaniem leku spełniał inne kryteria.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z punktacją 3 lub mniejszą w skali ALSFRS-R dla składowych „duszność”, „prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej”, „niewydolność oddechowa”;</li> <li>• Pacjenci z takimi komplikacjami, jak choroba Parkinsona, schizofrenia, demencja, niewydolność nerek lub inne poważne komplikacje, oraz pacjenci z anamnezą nadwrażliwości na edarawon;</li> <li>• Pacjenci z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min.</li> </ul> <p>Pacjenci, którzy byli już leczeni riluzolem mogli go nadal otrzymywać pod warunkiem, że schemat dawkowania nie ulegnie zmianie, przy czym podawanie riluzolu było zabronione po rozpoczęciu okresu obserwacyjnego.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edarawon (MCI-186): 69</li> <li>• PLC: 68</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punktacja w zmodyfikowanej skali Norrisa<sup>^</sup>;</li> <li>• Jakość życia (ALSAQ-40);</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo (AE, ADR, test laboratoryjny, badania sensoryczne).</p>

**ALSFRS-R** (ang. Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Boczno, **EVN** – edarawon, **FVC** (ang. forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa

\* w publikacji nadmieniono, że w leczeniu podtrzymującym EVN podaje się jako wlew dożylny codziennie przez 10 z 14 dni, po czym następuje 14-dniowy okres bez leku (cykl 28-dniowy).

<sup>^</sup> zgodnie z informacją w publikacji EVN jako lek dla pacjentów z ALS został zarejestrowany w Japonii w czerwcu 2015 r.

<sup>#</sup> wynik ALSFRS-R: suma=48, najgorszy =0, najlepszy =48; opis skali ALSFRS-R dostępny w publikacji Cedarbaum 1999.

<sup>^^</sup> wynik zmodyfikowanej skali Norrisa: suma=102, najgorszy=0, najlepszy=102; opis zmodyfikowanej skali Norrisa dostępny w publikacji Shinkei 1996.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Okada 2018

##### Metodyka badania

Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów z ALS leczonych w latach 2010-2016 podzielono na dwie grupy na podstawie zastosowanego leczenia: grupa pacjentów leczona EVN (n=27) i grupę pacjentów nie leczona EVN (n=30, kontrolna). Ze względu na to, iż EVN został zarejestrowany w Japonii w czerwcu 2015 r. jako lek terapeutyczny w leczeniu ALS wszyscy pacjenci leczeni przed czerwcem 2015 r. zostali przydzieleni do grupy kontrolnej.

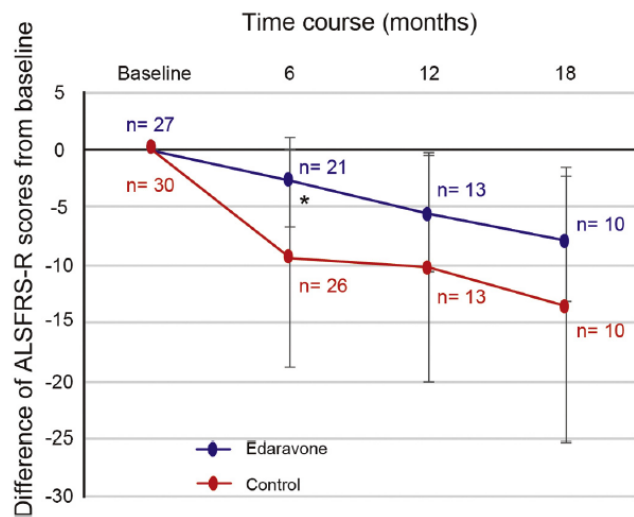
	Edaravone group (n = 27)	Control group (n = 30)	P
Sex			
Male	15 (56%)	19 (63%)	0.5974
Female	12 (44%)	11 (37%)	
Age, years	62.0 ± 9.4	67.2 ± 9.7	
< 65 years	15 (56%)	11 (37%)	0.1887
≥ 65 years	12 (44%)	19 (63%)	
Disease duration, months	22.6 ± 15.3	15.0 ± 11.5	
ALS severity	2.7 ± 1.0	2.7 ± 0.8	0.2360
Grade 1	2 (7%)	2 (7%)	
Grade 2	12 (44%)	9 (30%)	
Grade 3	6 (22%)	15 (50%)	
Grade 4	6 (22%)	4 (13%)	
Grade 5	1 (4%)	0 (0%)	
ALSFRS-R	30.0 ± 12.1	38.7 ± 6.3	0.0034
Initial symptoms			
Limb-onset type	18 (67%)	11 (37%)	0.0519
Bulbar-onset type	3 (11%)	10 (33%)	
Flail-arm type	6 (22%)	9 (30%)	
Creatinine (mg/dl)	0.44 ± 0.15	0.57 ± 0.15	0.0017
Use of riluzole	25 (93%)	23 (77%)	0.0997
Use of PEG	15 (56%)	20 (67%)	0.3896
Use of NPPV	9 (33%)	12 (40%)	0.6024

### Rysunek 1. Charakterystyka kliniczna pacjentów z ALS włączonych do badania

PEG - przeszłokrotna gastrostomia endoskopowa; NPPV - nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem

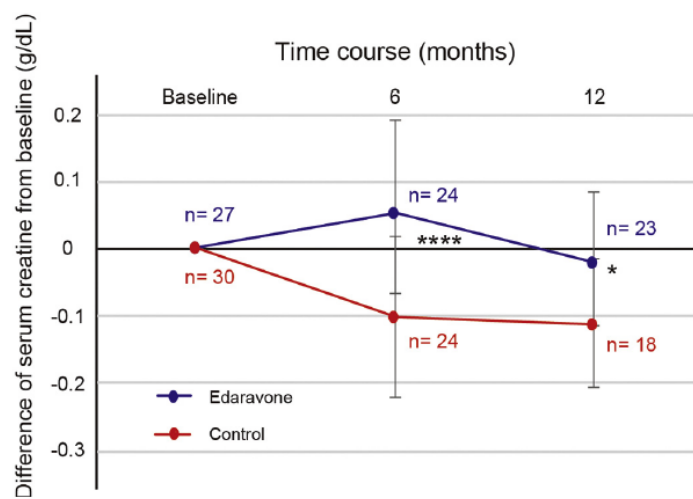
#### Wyniki

Charakterystyka kliniczna pacjentów w obu grupach była zbliżona, jednakże wyjściowe wyniki w skali ALSFRS-R na początku badania były gorsze w grupie EVN (30,0 ± 12,1) niż w grupie kontrolnej (38,7 ± 6,3) (p = 0,0034). Po 6 miesiącach terapii wynik ALSFRS-R w stosunku do wartości wyjściowej były istotnie niższe w grupie EVN w porównaniu z grupą kontrolną, podczas gdy zmiany w wynikach ALSFRS-R nie były istotne po 12 i 18 miesiącach między grupami (p < 0,05).



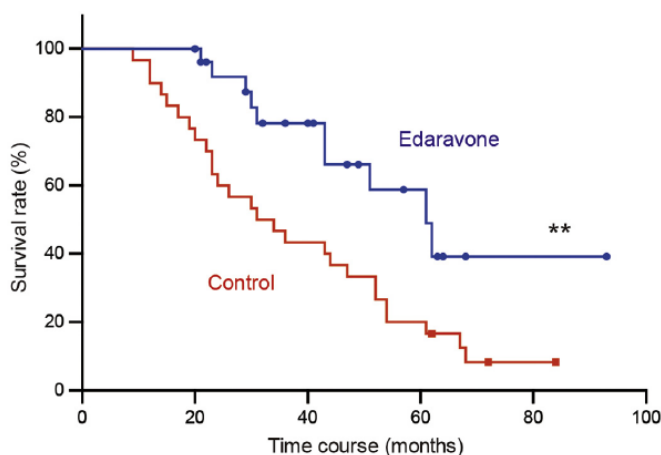
Rysunek 2. Zmiany wartości wyników w skali ALSFRS-R po 6, 12 i 18 miesiącach terapii w grupie EVN i w grupie kontrolnej, \*p < 0,05

Także wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy były niższe w grupie EVN (0,44 ± 0,15 mg / dl) niż w grupie kontrolnej (0,57 ± 0,15 mg / dl) (p = 0,0017). Stężenie kreatyniny w surowicy po 6 miesiącach terapii w grupie EVN wzrosło, podczas gdy w grupie kontrolnej zmalało (p < 0,0001). Natomiast po 12 miesiącach terapii stężenie kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej było znacznie niższe w przypadku EVN w porównaniu z grupą kontrolną (p < 0,05).



**Rysunek 3. Zmiany stężenia kreatyniny w surowicy w grupie EVN i grupie kontrolnej w 6 i 12 miesiącu terapii w stosunku do wartości wyjściowej. \*\*\*\*p <0,0001; \*p <0,05**

W grupie pacjentów leczonych EVN odnotowano istotnie dłuższe przeżycie (ang. survival rate) w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,0046$ ). Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 61,0 i 32,5 miesiąca w grupie EVN i grupie kontrolnej (HR 0,37, 95% CI 0,20–0,74).



**Rysunek 4. Wskaźniki przeżycia w grupie pacjentów leczonych EVN i grupie kontrolnej. \*\*p = 0,0046**

Czterech z 27 pacjentów w grupie EVN i 6 z 30 pacjentów w grupie kontrolnej spełniło kryteria włączenia do drugiego badania III fazy prowadzonego w Japonii (MCI-186-19 / NCT01492686). Wśród 4 pacjentów z grupy EVN 2 pacjentów kontynuowało leczenie EVN, 1 pacjent zmarł w 29 miesiącu terapii, a 1 pacjent przeszedł wentylację dodatnim ciśnieniem przez tracheostomię w 23 miesiącu.

#### Bezpieczeństwo

Dziesięciu z 27 pacjentów leczonych EVN przerwało stosowanie leku. Tylko jeden pacjent przerwał leczenie EVN z powodu zdarzeń niepożądanych (dysfunkcji nerek spowodowana stosowaniem antybiotyków). Inne przyczyny przerwania leczenia obejmowały zapalenie żył, pogorszenie choroby (zapalenie płuc), trudności z dostępem naczyniowy i na życzenie pacjenta. Po odstawieniu EVN czterech pacjentów zmarło po 30, 31, 43 i 61 miesiącach od zdiagnozowania choroby, 2 pacjentów przeżyło 41 i 57 miesięcy ale nie osiągnęło pierwszorzędnego punktu końcowego.

Reasons	n = 27
Renal dysfunction	1 (4%)
Vein inflammation	1 (4%)
Worsening of disease (pneumonia)	3 (11%)
Difficulty in vascular access	2 (7%)
Patient request	3 (11%)

**Rysunek 5. Przyczyny przerwania leczenia EVN**

## Wnioski autorów badania

Wyniki badania sugerują wolniejszą progresję i lepsze rokowanie u pacjentów z ALS leczonych EVN. Jednakże konieczne są dalsze badania, w tym prospektywne analizy wieloośrodkowe, aby potwierdzić skuteczność EVN w osiągnięciu lepszych rokowań u pacjentów z ALS.

## **Lunetta 2020**

### Metodyka badania

Wstępnie do badania włączono 331 pacjentów z ALS leczonych EVN od maja 2017 do maja 2019 w 39 włoskich ośrodkach zajmujących się leczeniem ALS. Po wstępnej analizie danych wykluczono 134 pacjentów ze względu na niepełne dane w okresie obserwacji. Ostatecznie w badaniu uwzględniono dane od 197 pacjentów z ALS (kohorta EDARAV-ALS). Aby porównać progresję choroby u pacjentów leczonych i nieleczonych EVN, ekstrapolowano dopasowaną kohortę z bazy PRO-ACT (n = 290) pacjentów nie leczonych EVN. Nie było istotnych statystycznie różnic, z wyjątkiem wieku (na początku leczenia / pierwsza ocena), który był znacznie niższy w grupie PRO-ACT (60 lat [54,0–68,0] dla kohorty EDARAV-ALS vs. 55 lat [47,5–63,0] dla kohorty PRO-ACT; p < 0,01) oraz wskaźnika progresji choroby ( $\Delta FS^2$ ) - wyższy odsetek pacjentów z szybszą progresją choroby w grupie PRO-ACT.

### Wyniki

#### *Porównanie pacjentów leczonych i nieleczonych EVN na podstawie wyników ALSFRS-R i FVC*

Nie było istotnych różnic między kohortami EDARAV-ALS i PRO-ACT w żadnym z pięciu punktów czasowych (T0, T3, T6, T9, T12), z wyjątkiem różnicy między wartością wyjściową a T3 oraz między wartością wyjściową a T6 zarówno dla wartości w skali ALSFRS-R, jak i FVC%, w których wyniki były znacznie wyższe w kohorcie PRO-ACT. Nie było istotnych różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli D-50 i pacjentów, którzy osiągnęli 60% FVC między dwiema kohortami. W trakcie rocznej obserwacji D-50 osiągnęło 46 pacjentów (23,3%) w kohorcie EDARAV-ALS i 62 pacjentów (21,4%) w kohorcie PRO-ACT (p = 0,61). Podobne wyniki uzyskano analizując 60% FVC jako punkt końcowy; 51 pacjentów (25,9%) w grupie EDARAV-ALS i 68 pacjentów (23,45%) w grupie PRO-ACT (p = 0,54). Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w zakresie odstępu czasu od pierwszej oceny do czasu osiągnięcia D-50 (EDARAV-ALS 6 miesięcy [6,0–9,0] vs PRO-ACT 7 miesięcy [5,0–9,0], p = 0,98), a także dla 60% FVC (EDARAV-ALS 6 miesięcy [3,0–6,0] vs PRO-ACT 6 miesięcy [3,0–9,0], p = 0,76).

#### *Porównanie przeżycia pacjentów leczonych EVN vs. nieleczonych od diagnozy ALS do osiągnięcia D-50 i / lub 60% FVC*

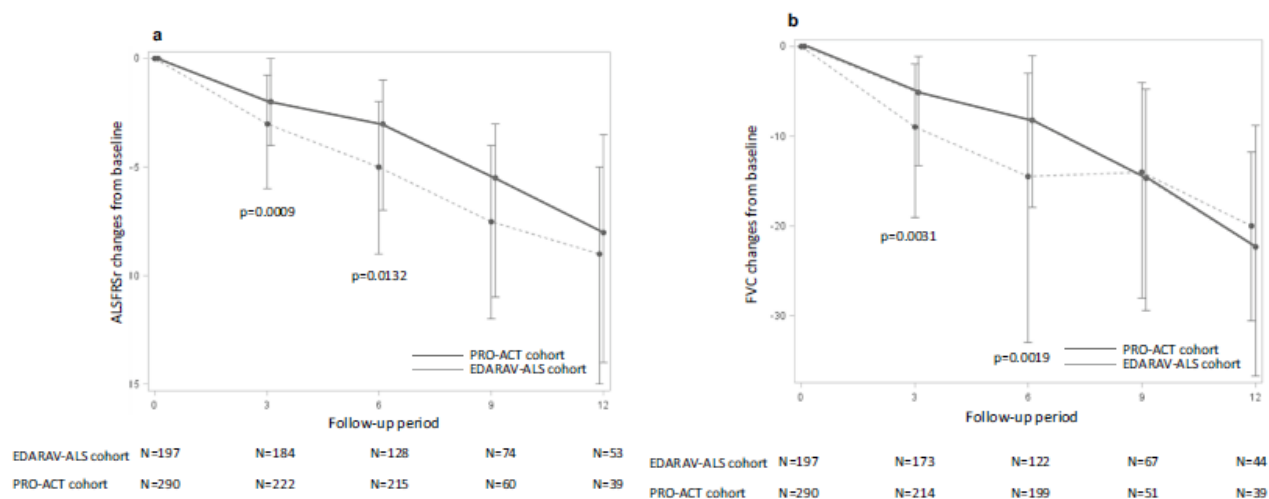
Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących przeżycia między porównywanymi grupami, biorąc pod uwagę oba punkty końcowe: D-50 (p = 0,94) i 60% FVC (p = 0,77). Otrzymane wyniki zostały także potwierdzone przy zastosowaniu wieloczynnikowego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (HR = 1,40; 95% CI = 0,81–2,41, p = 0,23 z uwzględnieniem D-50 jako punktu końcowego i HR = 1,42; 95% CI = 0,88–2,29, p = 0,15 biorąc pod uwagę 60% FVC jako punkt końcowy).

#### *Bezpieczeństwo i tolerancja EVN*

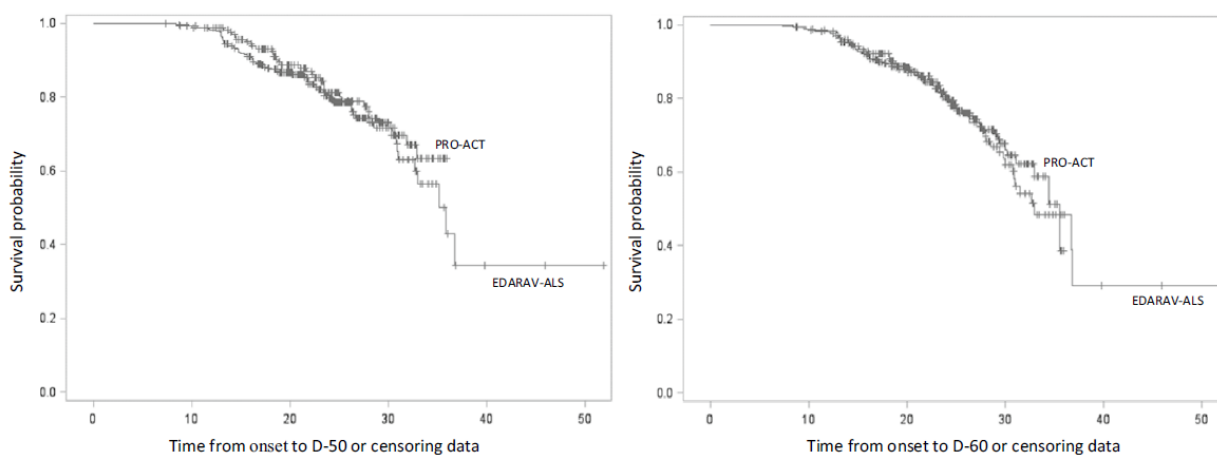
Skutki uboczne analizowano dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (n = 331). Leczenie EVN było ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane były podobne do opisywanych w literaturze dot. leczenia EVN. Odnotowano sześć przypadków zespołu nerczycowego i cztery przypadki zakrzepicy żył głębokich. Drobne zdarzenia niepożądane obejmowały łagodne zawroty głowy (cztery przypadki) i uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia (pięć przypadków). Po przerwaniu leczenia nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych. Dwudziestu dwóch pacjentów dobrowolnie przerwało leczenie po około 6 miesiącach z powodu braku efektów i uciążliwego leczenia pod względem czasu trwania i drogi podania.

---

$\Delta FS = \frac{48 - \text{ALSFRS} - R \text{ at start of treatment}}{\text{start date of treatment} - \text{date of onset (month)}}$



Rysunek 6. Różnice między kohortami EDARAV-ALS i PRO-ACT w pięciu punktach czasowych: a) dla wartości skali ALSFRS-R, b) dla wartości FVC%



Rysunek 7. Różnice w przeżyciu między grupami EDARAV-ALS i PRO-ACT, biorąc pod uwagę następujące punkty końcowe: D-50 ( $p = 0,94$ ) i 60% FVC ( $p = 0,77$ )

### Wnioski autorów

Leczenie EVN było dobrze tolerowane, ale nie zaobserwowano istotnych różnic w progresji choroby i czynnościach oddechowych między dwiema kohortami pacjentów z ALS leczonych i nieleczonych EVN. Należy przeprowadzić dodatkowe duże badania z dłuższą obserwacją w celu dalszej oceny skuteczności leczenia EVN wśród pacjentów z ALS.

### Vu 2020

#### Metodyka badania

Do września 2019 r. 369 weteranów otrzymywało EVN w ramach programu Veterans Health Administration (VHA). Średni wiek pacjentów wynosił 64,6 lat (SD 11,3 lat), a 261 (70,7%) osób było rasy białej (ang. White race). Około jedna trzecia pacjentów (33,3%) została zapisana do opieki prowadzonej przez Departament do Spraw Weteranów (VA) po 2017 r., ww. pacjenci otrzymali pierwszą dawkę EVN średnio 197 dni (SD 182,6 dni) od daty włączenia/zapisania. Mediana wyniku ALS-FRS-R udokumentowana przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 36 (przedział międzykwartylowy (IQR) 31-41).

#### Wyniki

Szacunkowa liczba cykli EVN na pacjenta wykazała znaczną zmienność (średnia liczba cykli 8,7; SD 7,4). Spośród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 cykl, 40,1% (151 z 369) nadal otrzymywało EVN do września 2019 r. Mediana liczby cykli EVN u pacjentów, którzy przerwali leczenie, wynosiła 4 (IQR, 1-9). Wynik ALS-FRS-R podczas konsultacji był podobny u osób, które kontynuowały (mediana 35; IQR, 31-40) i zaprzęstały leczenia (mediana 37; IQR, 32-41,5). 71,3% pacjentów (263 z 369) otrzymywało EVN z riluzolem. W przypadku pacjentów

stosujących riluzol przed zastosowaniem EVN (255 z 369), 92,5% (236 z 255) kontynuowało stosowanie po rozpoczęciu leczenia EVN.

W odniesieniu do punktów końcowych analizowano wyniki 223 pacjentów otrzymujących EVN (72,6% EVN z riluzolem, 27,4% tylko EVN) w odniesieniu do 669 pacjentów otrzymujących leczenie wyłącznie riluzolem (pacjentów leczonych riluzolem „dopasowano” do pacjentów leczonych EVN za pomocą propensity score-matched analysis). U większości pacjentów ALS rozpoznano w przeciągu ostatnich 2 lat (68,6% EVN; 68,5% riluzol). 43% (n = 96) pacjentów stosowało „przewlekłe” (ang. chronic users) EVN, a 63% pacjentów riluzol (n = 424), wyjściowa charakterystyka obu grup pacjentów była podobna. Spośród osób stosujących regularnie EVN 70,8% otrzymywało EVN z riluzolem.

Variable	No. (%)			
	Overall matched cohorts <sup>a</sup>		Chronic users <sup>b</sup>	
	Edaravone (n = 223)	Riluzole only (n = 669)	Edaravone (n = 96)	Riluzole only (n = 424)
Age ≥65 y	130 (58.3)	389 (58.2)	54 (56.3)	229 (54.0)
Male	216 (96.9)	649 (97.0)	95 (99.0)	410 (96.7)
White race	164 (73.5)	489 (73.1)	81 (84.4)	322 (75.9)
Duration of ALS, y <sup>c</sup>				
≤2	153 (68.6)	458 (68.5)	66 (68.8)	296 (69.8)
>2	20 (9.0)	62 (9.3)	12 (12.5)	45 (10.6)
Unknown	50 (22.4)	149 (22.3)	18 (18.8)	83 (19.6)
ALS-FRS-R score, median (IQR) <sup>d</sup>	38 (37-42)	35 (30-39)	39.5 (30-42)	35 (31-38)

#### Rysunek 8. Dane wyjściowe dotyczące pacjentów.

**ALS** - stwardnienie zanikowe boczne; **ALS-FRS-R** - Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Boczno; **IQR** - przedział międzykwartylowy; **VA** - Departament do Spraw Weteranów US,

<sup>a</sup> grupy „dopasowane” pod względem wieku 65 lat lub więcej, płci, rasy, stanu cywilnego, grupy priorytetowej (ang. priority group), ubezpieczenia w ramach VA i czasu choroby na ALS;

<sup>b</sup> otrzymanie co najmniej 6 miesięcy leczenia;

<sup>c</sup> na podstawie pierwszej daty rozpoznania ALS, która została wymieniona na pierwszym spotkaniu do daty rozpoczęcia leczenia edarawonem. Jeśli ALS (kod diagnozy) pojawił się po rozpoczęciu leczenia EVN czas trwania ALS został sklasyfikowany jako nieznan;

<sup>d</sup> dane dostępne dla 215 pacjentów leczonych EVN i 26 pacjentów leczonych riluzolem i dla „chronic user” - 95 pacjentów leczonych EVN i 17 pacjentów, którzy otrzymali riluzol.

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

Wskaźniki śmiertelności były podobne między kohortami pacjentów stosujących EVN i riluzol. W kohorcie EVN odnotowano znamienne większy odsetek ostrych incydentów hospitalizacji z dowolnej przyczyny (35,4% EVN; 22,0% riluzol; p <0,001). Ponadto czas do hospitalizacji był krótszy w kohorcie EVN (średnia [SD], 44,5 [47,7] dni EVN; 68,2 [53,2] dni riluzol; p = 0,001). Czas do zaprzestania leczenia był krótszy w przypadku EVN (średnia [SD], 93,8 [81,7] dni EVN; 161,8 [113,7] dni riluzol; p <0,001). Zmniejszenie wyniku ALS-FRS-R w stosunku do wartości wyjściowej było większe w kohorcie leczonej tylko riluzolem (mediana, -8; IQR, -14 do -4 riluzol vs. -2; IQR, -6 do -1 EVN).

Variable	No. (%)		P value <sup>a</sup>
	Edaravone (n = 223)	Riluzole-only (n = 669)	
Events overall	122 (54.7)	340 (50.8)	.35
Death	25 (11.2)	101 (15.1)	.18
Discontinuation <sup>b</sup>	64 (28.7)	227 (33.9)	.16
Hospitalization (all-cause)	79 (35.4)	147 (22.0)	<.001 <sup>c</sup>
Time to event, mean (SD), d			
Death	76.3 (48.0)	99.1 (54.0)	.06
Discontinuation <sup>b</sup>	93.8 (81.7)	161.8 (113.7)	<.001 <sup>c</sup>
Hospitalization (all-cause)	44.5 (47.7)	68.2 (53.2)	.001 <sup>c</sup>
Change in ALS-FRS-R score, median (IQR) <sup>d</sup>	-2 (-6 to -1)	-8 (-14 to -4)	

### Rysunek 9. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ostrej fazy badania dla dopasowanych kohort

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; ALS-FRS-R - Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Boczne; IQR - przedział międzykwartylowy

<sup>a</sup> istotność skorygowana metodą Bonferroniego dla której p = 0,017

<sup>b</sup> zdefiniowane jako brak cykli leczenia w ciągu 60 dni przed zakończeniem obserwacji (30 czerwca 2019)

<sup>c</sup> skorygowane metodą Bonferroniego

<sup>d</sup> dostępne dla 9 pacjentów leczonych EVN i 26 pacjentów leczonych riluzolem

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

Pacjenci leczeni riluzolem (n = 424) mieli dłuższy czas obserwacji w porównaniu do pacjentów leczonych EVN (n = 96) (średnia [SD], 403,9 [113,6] dni riluzol vs. 305,1 [77,8] dni EVN). Wskaźnik przerwania leczenia był również wyższy w przypadku leczenia riluzolem w porównaniu z EVN (19,3% vs. 11,5%). Współczynniki ryzyka hospitalizacji związanej z progresją ALS (HR, 2,51; 95% CI, 1,18-8,16) i przeszłkowej gastrostomii endoskopowej (HR, 3,04; 95% CI, 1,25-10,66) były wyższe w przypadku EVN w porównaniu z leczeniem riluzolem. Zmniejszenie wyniku ALS-FRS-R w stosunku do wartości wyjściowej (dostępne dla 4 pacjentów leczonych EVN i 17 pacjentów leczonych riluzolem) było większe w podgrupie pacjentów leczonych riluzolem (mediana, -8; IQR, -14 do -6 dla riluzolu; -3,5; IQR, -8 do 0,5 dla EVN). Współczynniki zgonów (na 100 pacjento-lat) były niższe dla EVN (29,3 riluzol; 18,0 EVN; HR, 0,77; 95% CI, 0,43-1,18), jednakże nie było stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między podgrupami.

Outcome	Cohort (No.)	Events, No. (%)	Time to event, mean (SD), d	Follow-up, person-years	Events per 100 person-years	HR (95% CI) <sup>b</sup>
Death	Edaravone (96)	22 (22.9)	340.4 (80.8)	122.3	18.0	0.77 (0.43-1.18)
	Riluzole-only (424)	182 (42.9)	475.5 (201.4)	620.9	29.3	
Hospitalization (ALS, dyspnea, or orthopnea)	Edaravone (96)	18 (18.8)	254.4 (174.7)	111.5	16.1	2.51 (1.18-8.16)
	Riluzole-only (424)	35 (8.3)	199.2 (153.0)	588.6	5.9	
Tracheostomy	Edaravone (96)	4 (4.2)	395.8 (99.4)	120.8	3.3	1.22 (0.29-1.63)
	Riluzole-only (424)	16 (3.8)	283.7 (160.3)	607.8	2.6	
Mechanical ventilation	Edaravone (96)	9 (9.4)	320.1 (167.2)	118.1	7.6	2.63 (0.90-6.45)
	Riluzole-only (424)	17 (4.0)	279.4 (165.4)	607.9	2.8	
PEG tube placement	Edaravone (96)	14 (14.6)	255.9 (167.0)	112.8	12.4	3.04 (1.25-10.66)
	Riluzole-only (424)	22 (5.2)	205.2 (137.7)	601.5	3.7	

### Rysunek 10. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności przewlekłej fazy badania dla dopasowanych kohort

ALS - stwardnienie zanikowe boczne; HR - współczynnik ryzyka; PEG - przeszłkowa gastrostomia endoskopowa

<sup>a</sup> otrzymanie co najmniej 6 miesięcy leczenia

<sup>b</sup> porównanie współczynników ryzyka pacjentów leczonych EVN z pacjentami leczonymi tylko riluzolem i przedziałami ufności skorygowanymi według Bonferroniego

#### Bezpieczeństwo

Spśród 369 pacjentów zmarło 110 (29,8%); średnio 260,3 dni (SD 170,5 dni) od pierwszego przepisania EVN do daty śmierci. Zgłoszono dwanaście zdarzeń niepożądanych: 3 łagodne, 5 umiarkowanych i 4 ciężkie. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych rodzaje zdarzeń niepożądanych obejmowały zakrzepicę portu, wyciek worka z produktem, duszność lub dyskomfort w klatce piersiowej, anemię, dreszcze lub drżenie i wysypkę. Wśród zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych EVN (np. zdarzeń niepożądanych związanych z hospitalizacją, pilną interwencją i / lub ryzykiem uszkodzenia narządu), zanotowano 1 zgon związany z postępowaniem choroby wątroby u pacjenta z chorobą wątroby zdiagnozowaną przed rozpoczęciem



leczenia EVN. Pozostałe 3 ciężkie zdarzenia to: duszność lub obrzęk nóg, zapalenie płuc i zatorowość płucna oraz zapalenie płuc lub depresja oddechowa.

### Wnioski autorów badania

W kohorcie weteranów leczonych EVN zaprzestanie leczenia było częste. Choć uzyskane wyniki przemawiają na korzyść riluzolu należy je interpretować z dużą ostrożnością w związku z licznymi ograniczeniami metodologicznymi i heterogenicznością porównywanych grup.

## **Shefner 2020**

### Metodyka

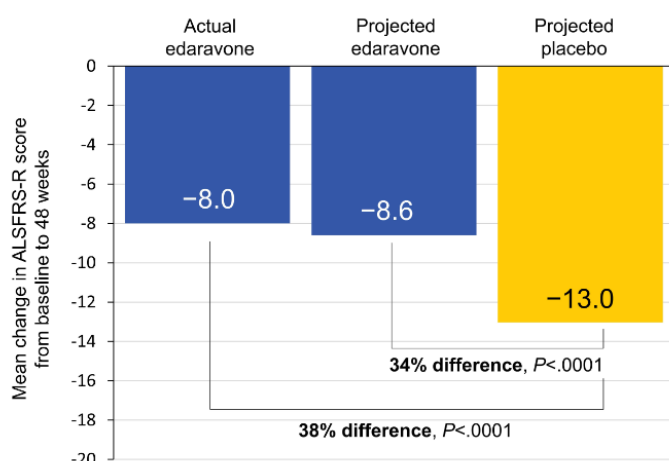
Badanie MCI-186-19 było randomizowaną, podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo próbą z równoległymi grupami. Pacjenci byli randomizowani do otrzymywania edarawonu (60 mg) lub placebo przez 24 tygodnie oraz edarawonu przez kolejne 24 przedłużonej fazy open-label. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena zmiany w wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do poziomu na koniec 24 tygodnia.

W ramach analizy post-hoc przeprowadzono wiele regresji liniowych w celu prognozowania wyników z podwójnie zaślepionej i kontrolowanej placebo fazy badania. Wskaźnik progresji w grupie badanej został estymowany dla pierwszych 24 tygodni i został wykorzystany do estymacji progresji dla kolejnych 24 tygodni. Estymacja została porównana z faktyczną zmianą w wyniku ALSRS-R u pacjentów którzy pierwotnie otrzymali edarawon. Analogiczne metodykę zastosowano w grupie która pierwotnie otrzymała placebo.

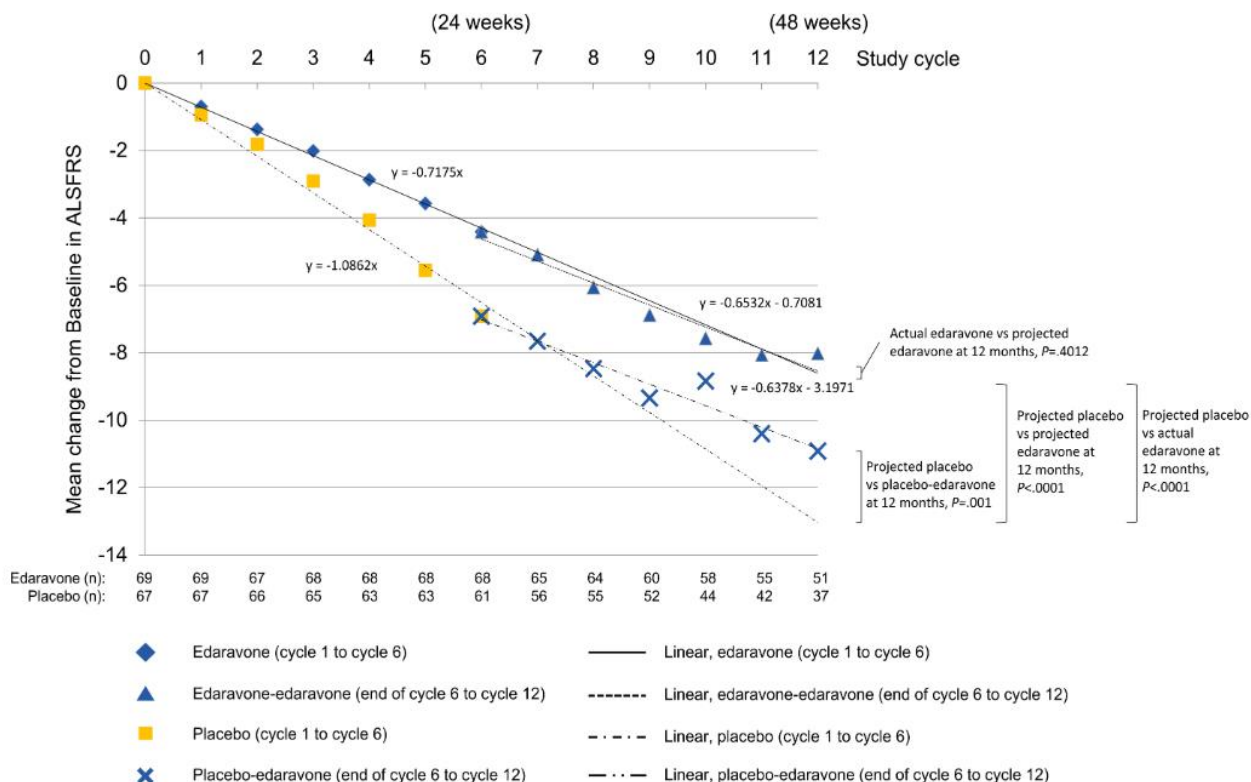
Do badania włączono 137 pacjentów: 69 w grupie edarawonu oraz 68 w grupie placebo. Średni wiek włączonych do badania to około 60 lat. Średni czas trwania choroby w momencie randomizacji wyniósł 1 rok. Średni bazowy wynik ALSFRS-R wyniósł 41,9 (SD: 2,4) w grupie edarawonu oraz 41,8 (SD: 2,2) w grupie placebo. Łącznie 127 pacjentów ukończyło fazę zaślepioną badania, z czego 123 (65 z grupy edarawonu oraz 58 z grupy placebo) przystąpiło do fazy przedłużonej. Fazę przedłużoną ukończyło 93 pacjentów (53 z grupy pierwotnie zrandomizowanej do edarawonu, oraz 40 z grupy pierwotnie zrandomizowanej do placebo). W trakcie badania zmarło 6 pacjentów; zgony zostały uznane za badaczy za niepowiązane z badanym lekiem.

### Wyniki

Przewidywana zmiana wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do 48 tygodnia była istotnie wyższa dla placebo niż dla edarawonu (szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunkach poniżej). W prognozowanej grupie placebo wykazano istotnie większe obniżenie wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do końca 48 tygodnia w porównaniu do zaobserwowanego wyniku grupy pierwotnie zrandomizowanej do edarawonu. Wskaźniki progresji przedstawiono na Rysunku 12. Zaobserwowane wskaźniki progresji ALSFRS-R dla grupy pierwotnie zrandomizowanej do placebo były istotnie niższe niż prognozy dla placebo oraz zbliżone do tych zaobserwowanych w grupie edarawonu. W porównaniu zaobserwowanych wyników dla grupy edarawonu z prognozą dla edarawonu nie stwierdzono istotnej różnicy dla wyniku ALSFRS-R na koniec 48 tygodnia oraz dla wskaźników progresji.



**Rysunek 11. Zmiany w ALSFRS-R od poziomu bazowego do 48 tygodnia**



Rysunek 12. Zmiany w wynikach ALSFRS-R dla grup terapii oraz prognoz od poziomu bazowego do 48 tygodnia

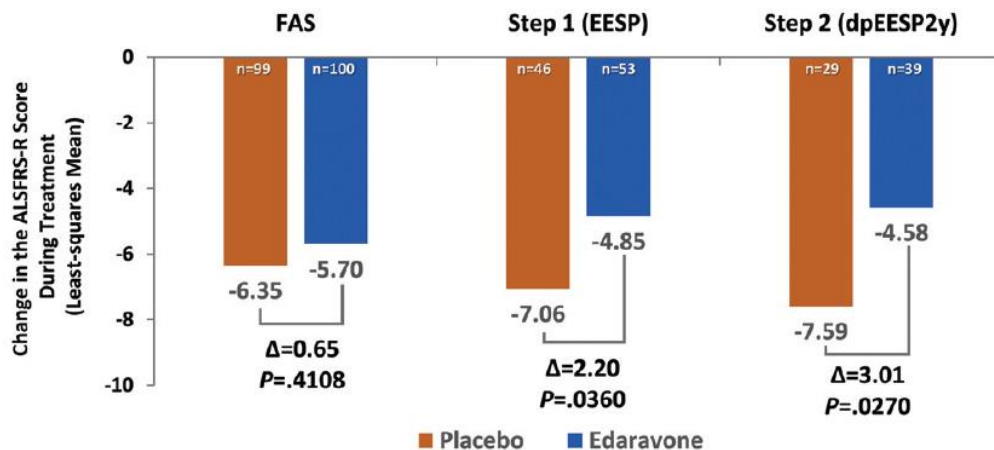
Wnioski autorów

Wyniki przeprowadzonej analizy post-hoc wskazują na możliwość wystąpienia długoterminowej skuteczności edarawonu (do 1 roku).

**Palumbo 2019**

Metodyka

Przeprowadzono analizy post-hoc badań MCI-186-16 oraz MCI-186-19 celem porównania rozkładów zmian w wyniku ALSFRS-R do 24 tygodnia dla całej populacji (FAS, ang. Full Analysis Set) z obu badań oraz dla subpopulacji (Step 1 oraz Step 2) z badania MCI-186-16. Na podstawie danych z bazy PRO-ACT założono, że u pacjentów wynik ALSFRS-R obniża się średnio o 1,02 punkta miesięcznie. W związku z tym zdefiniowano klasyfikację: brak progresji – zmiana o 0 punktów w 6-miesięcznym okresie; minimalna progresja – spadek o ≤ 2 punkty w 6-miesięcznym okresie; powolna progresja – spadek o ≤ 5 punktów w 6-miesięcznym okresie; znacząca progresja – spadek o ≥ 10 punktów w 6-miesięcznym okresie.



Rysunek 13. Zmiany od poziomu bazowego w wyniku ALSFRS-R w trakcie terapii w badaniu MCI-186-16

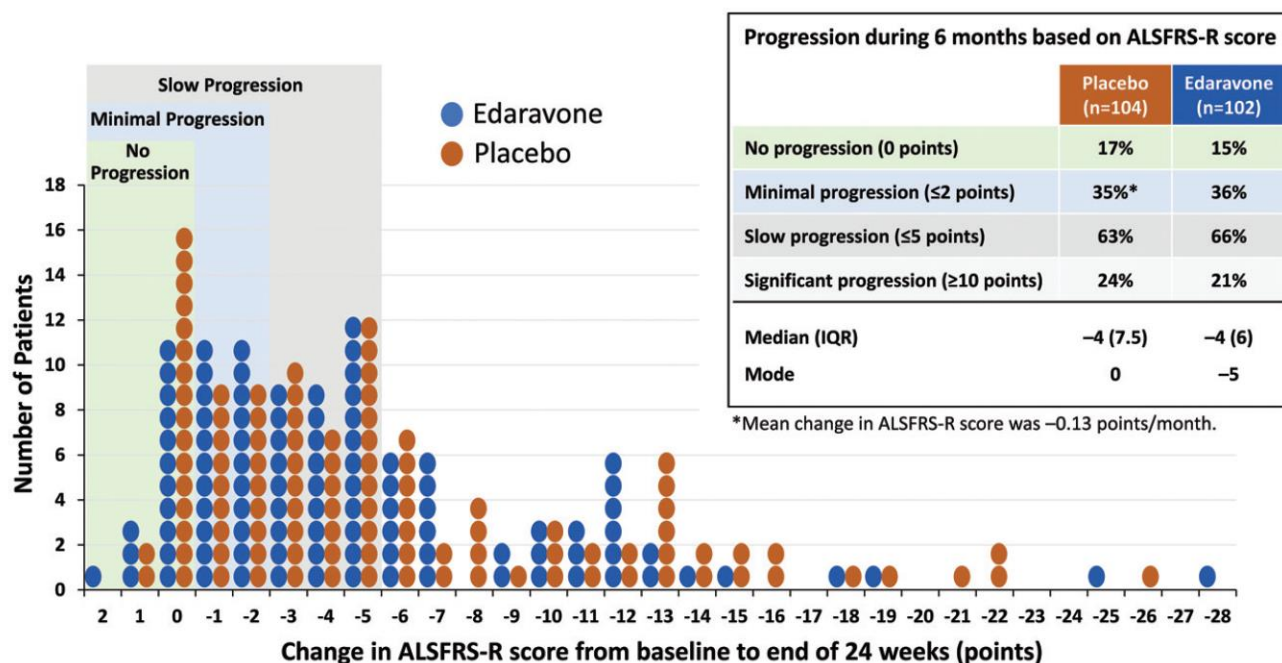
**Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa dla podgrup uwzględnionych w ramach analizy post-hoc**

Analysis group	Study MCI186-16						Study MCI186-19	
	FAS		Step 1 (EESP)		Step 2 (dpEESP2y)		FAS	
	Placebo (n = 104)	Edaravone (n = 101)	Placebo (n = 50)	Edaravone (n = 54)	Placebo (n = 32)	Edaravone (n = 40)	Placebo (n = 68)	Edaravone (n = 69)
Diagnosis (El Escorial revised and Airlie House diagnostic criteria, n (%))								
Definite	21 (20.2)	29 (28.7)	10 (20.0)	19 (35.2)	9 (28.1)	18 (45.0)	27 (39.7)	28 (40.6)
Probable	54 (51.9)	52 (51.5)	25 (50.0)	27 (50.0)	23 (71.9)	22 (55.0)	41 (60.3)	41 (59.4)
Probable laboratory-supported	28 (26.9)	20 (19.8)	14 (28.0)	8 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mean duration of disease, years (SD)	1.30 (0.63)	1.44 (0.63)	1.18 (0.59)	1.36 (0.62)	1.03 (0.41)	1.21 (0.42)	1.06 (0.47)	1.13 (0.46)
Initial symptom, n (%)								
Bulbar	20 (19.2)	18 (17.8)	8 (16.0)	6 (11.1)	7 (21.9)	5 (12.5)	14 (20.6)	16 (23.2)
Limb	84 (80.0)	83 (82.2)	42 (84.0)	48 (88.9)	25 (78.1)	35 (87.5)	54 (79.4)	53 (76.8)
Mean ALSFRS-R score at baseline (SD)	41.2 (2.9)	40.6 (3.5)	42.5 (2.2)	42.4 (2.4)	42.2 (2.2)	42.5 (2.5)	41.8 (2.2)	41.9 (2.4)
Use of riluzole, n (%)	92 (88.5)	90 (89.1)	41 (82.0)	49 (90.7)	25 (78.1)	37 (92.5)	62 (91.2)	63 (91.3)

SD: standard deviation.

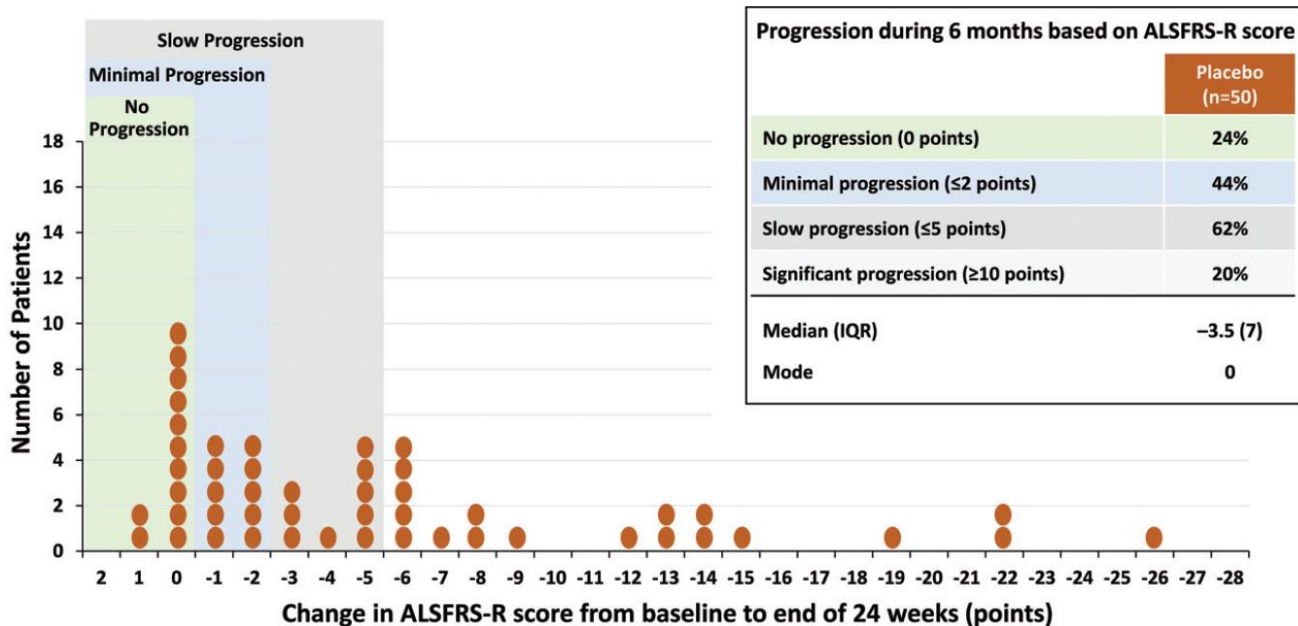
## Wyniki

W trakcie 24-tygodniowej fazy kontrolowanej placebo badania MCI-189-16 w FAS stwierdzono prawie jednakowe rozkłady pacjentów między ramionami badania u których stwierdzono brak progresji, minimalną progresję, powolną progresję i znaczną progresję (szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej). Na koniec 24 tygodnia w grupie placebo FAS mediana zmiany wyniku ALSFRS-R wyniosła -4 (IQR: 7,5), przy czym u 17% pacjentów stwierdzono brak progresji, a u 35% minimalną progresję (szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej).

**Rysunek 14. Rozkład zmian w ALSFRD-R w 24 tygodniu w całej populacji (FAS) badania MCI-186-16**

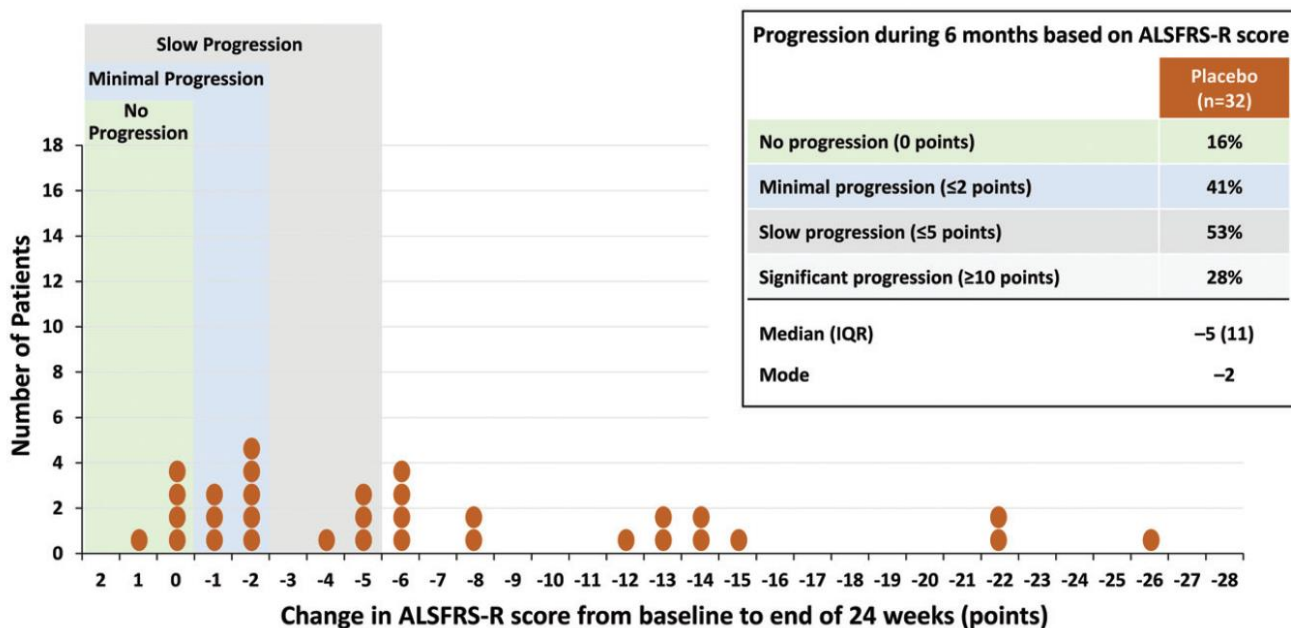
Każdy punkt wskazuje pojedynczego pacjenta z badania. W tabeli przedstawiono modę dla rozkładów, statystyki opisowe oraz odsetki pacjentów dla poszczególnych klasyfikacji progresji.

W grupie placebo z minimalną progresją, średnia zmiany w wyniku ALSFRS-R wyniosła -0,13 punktów w miesiąc. W ramieniu placebo subpopulacji Step 1 odsetek pacjentów, u których stwierdzono powolną progresję odpowiadał pacjentom z grupy placebo w populacji FAS (szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej).



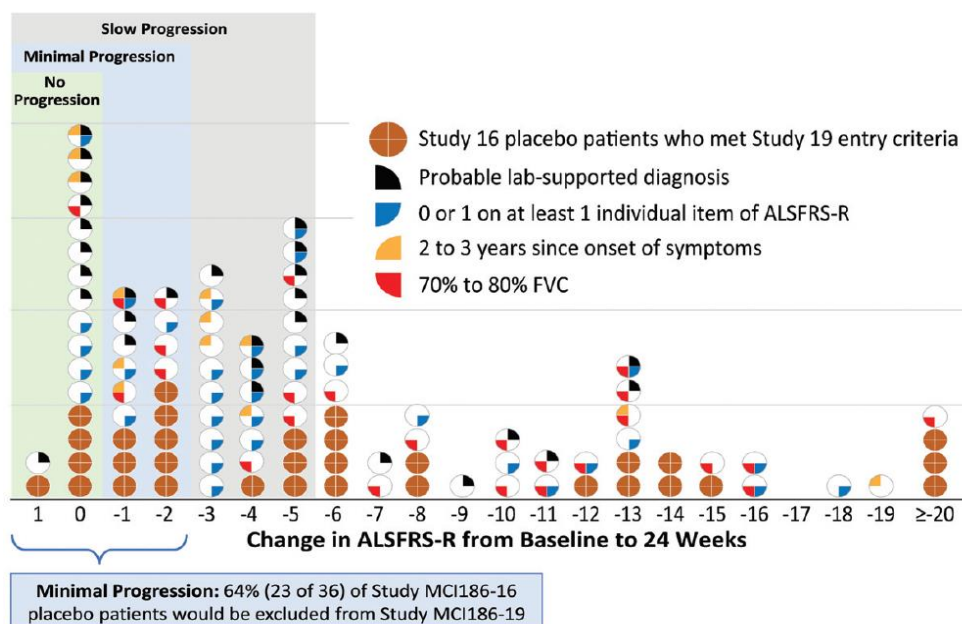
Rysunek 15. Rozkład zmian w ALSFRS-R w 24 tygodniu u pacjentów z grupy placebo subpopulacji Step 1 badania MCI-186-16

Odsetek pacjentów w subpopulacji Step 2 ze stwierdzoną powolną progresją wyniósł 53% (szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej) w porównaniu do 63% oraz 62% w populacjach FAS oraz Step 1.



Rysunek 16. Rozkład zmian w ALSFRS-R w 24 tygodniu u pacjentów z grupy placebo subpopulacji Step 2 badania MCI-186-16

Na rysunku poniżej przedstawiono rozkład dla zmian w zależności od kryteriów włączenia.



**Rysunek 17. Rozkłady zmian w ALSFRS-R w 24 tygodniu w całej populacji (FAS) badania MCI-186-16**

Symbole wskazują kryteria włączenia do populacji Step 2 które mają zastosowanie do poszczególnych pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyniki terapii dla każdej z grup.

**Tabela 4. Zmiany w ALSFRS-R w trakcie leczenia odnotowane w analizie post-hoc subpopulacji**

Group	Inclusion criteria	Treatment (n)	Change in ALSFRS-R at week 24 (LS mean ± SE)	Treatment differences (LS mean ± SE)	p Value
Study MCI186-16 FAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baseline ALSFRS-R score: not pre-specified</li> <li>Respiratory function: FVC &gt;70%</li> <li>Diagnosis<sup>b</sup>: definite, probable, or probable laboratory-supported</li> <li>Onset of ALS: ≤3 years</li> </ul>	Placebo (99)	-6.35 ± 0.84	0.65 ± 0.78	0.4108
		Edaravone (100)	-5.70 ± 0.85		
Study MCI186-16 Step 1 (EESP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baseline ALSFRS-R score: ≥2 points on each individual item</li> <li>Respiratory function: FVC &gt;80%</li> <li>Diagnosis<sup>b</sup>: definite, probable, or probable laboratory-supported</li> <li>Onset of ALS: ≤3 years</li> </ul>	Placebo (46)	-7.06 ± 1.13	2.20 ± 1.03	0.0360
		Edaravone (53)	-4.85 ± 1.24		
Study MCI186-16 Step 2 (dpEESP2y)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baseline ALSFRS-R score: ≥2 points on each individual item</li> <li>Respiratory function: FVC &gt;80%</li> <li>Diagnosis<sup>b</sup>: definite or probable</li> <li>Onset of ALS: ≤2 years</li> </ul>	Placebo (29)	-7.59 ± 1.34	3.01 ± 1.33	0.0270
		Edaravone (39)	-4.58 ± 1.55		
Study MCI186-19 FAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baseline ALSFRS-R score: ≥2 points on each individual item</li> <li>Respiratory function: FVC &gt;80%</li> <li>Diagnosis<sup>b</sup>: definite or probable</li> <li>Onset of ALS: ≤2 years</li> </ul>	Placebo (66)	-7.50 ± 0.66	2.49 ± 0.76	0.0013
		Edaravone (68)	-5.01 ± 0.64		

<sup>a</sup>Last observation carried forward (LOCF) analysis for patients who had completed at least the third cycle.

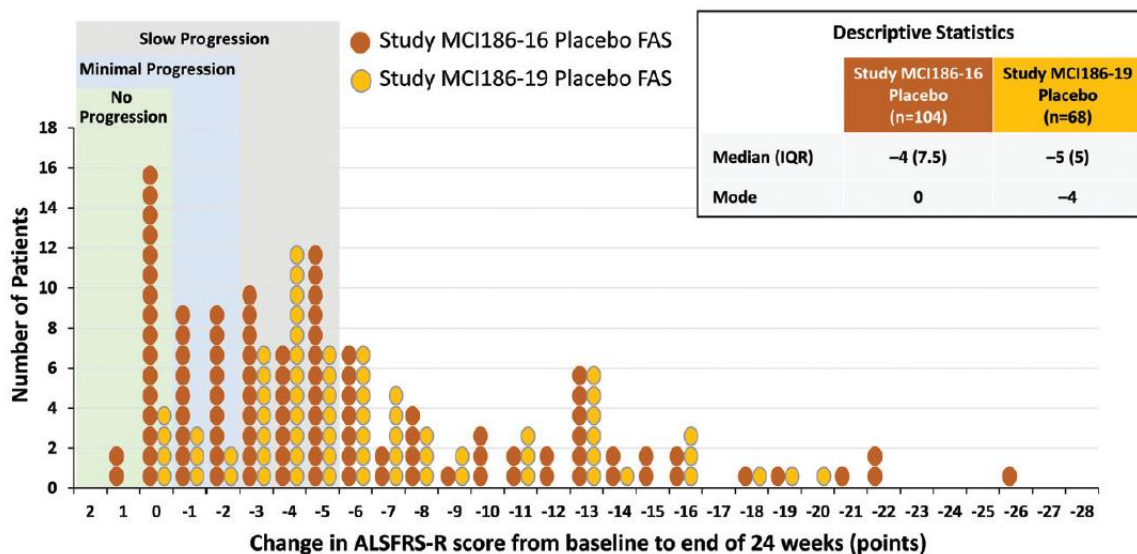
<sup>b</sup>According to El Escorial revised Airline House diagnostic criteria.

LS: least squares; SE: standard error.

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

Na wykresie poniżej przedstawiono zaobserwowaną zmianę w ALSFRS-R dla populacji FAS grup placebo w badaniach MCI-186-16 oraz MCI-186-19. Mediana zmiany w ALSFRS-R wyniosła -4 (IQR: 7,5) dla badania MCI-186-16 oraz -5 (IQR: 5) dla badania MCI-186-19. Moda zmiany w ALSFRS-R wyniosła 0 dla badania MCI-

186-16 oraz -4 dla badania MCI-186-19. Dodatkowo, nastąpiła redukcja pacjentów zaklasyfikowanych jako minimalna progresja w badaniu MCI-186-19 (13%) w porównaniu do badania MCI-186-16 (35%).



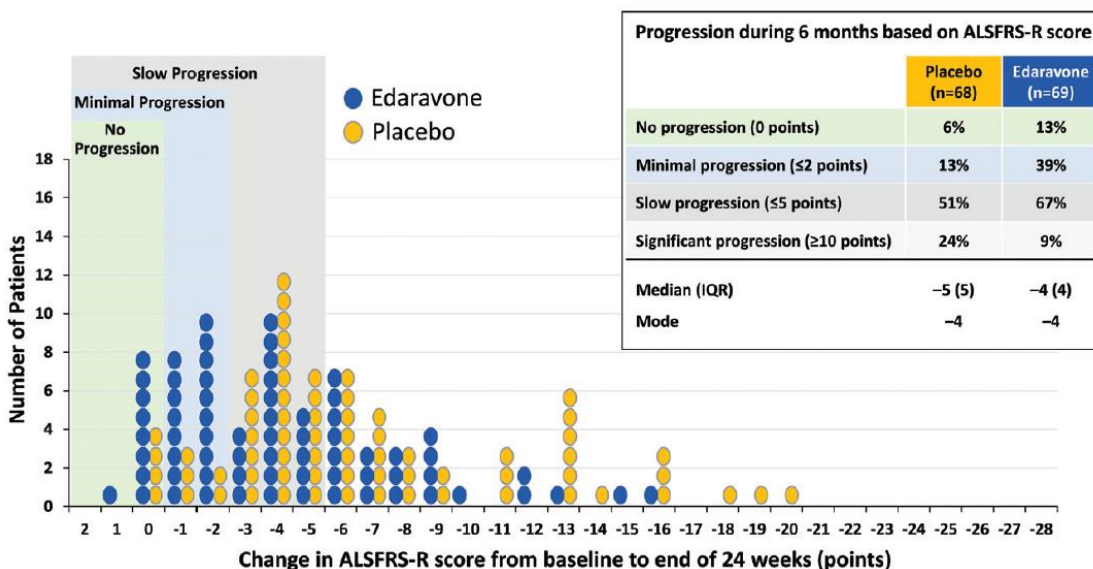
Rysunek 18. Porównanie rozkładów zmian w ALSFRS-R w 24 tygodniu dla pacjentów z grup placebo z badań MCI-186-16 oraz MCI-186-19

W tabeli przedstawiono medianę (IQR) oraz modę dla poszczególnych rozkładów.

Estymator Hodges-Lehmann: -1,0; p = 0,0607.

Na podstawie analizy post-hoc badania MCI-186-16, w badaniu MCI-186-19 założono kryteria włączenia zdefiniowane w Step 2. Stwierdzono statystycznie istotnie obniżenie spadku w wyniku ALSFRS-R o 33% w grupie edarawonu w 24 tygodniu (Tabela 4).

Rysunek poniżej przedstawia odsetek pacjentów zaklasyfikowanych jako „powolna progresja”: 66,7% (46/69) pacjentów z grupy edarawonu na końcu 24 tygodnia, w porównaniu do 51,4% (35/68) pacjentów z grupy placebo. Znaczna progresja wystąpiła u 24% pacjentów z grupy placebo oraz u 9% z grupy edarawonu.



Rysunek 19. Rozkład zmian w ALSFRS-R w 24 tygodniu w grupach edarawonu i placebo badania MCI-186-19

### Wnioski autorów

Wyniki analizy post-hoc podtrzymują teorię, że selekcja kryteriów włączenia (faworyzująca: anatomiczne rozległą progresję ALS w ciągu 24 miesięcy od pierwszego wystąpienia objawów oraz ograniczoną zmienność w populacji badanej) ułatwiła skuteczną demonstrację efektu terapeutycznego edarawonu.

### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Decyzjami Komisji Europejskiej nr EU/3/14/1399<sup>3</sup> z dnia 16 grudnia 2014 roku oraz nr EU/3/15/1510<sup>4</sup> z dnia 19 czerwca 2015 roku produkty (odpowiednio firm: Treeway B.V. i Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH) zawierające substancję edarawon zostały wpisane na listę leków sierocych we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne.

W 2019 r. w trakcie oceny produktu Radicava / edarawon (Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH) przez Europejską Agencję Leków (EMA), wniosek o dopuszczenie do obrotu został wycofany przez podmiot odpowiedzialny<sup>5</sup>.

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

#### Informacje na podstawie „etykiety” („labeling”) Radicava (FDA):

Działania niepożądane:

- Reakcje nadwrażliwości
- Reakcje alergiczne na siarczyn.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości (zaczernienie, bąble i rumień wielopostaciowy) oraz przypadki anafilaksji (pokrzywka, obniżone ciśnienie krwi i duszność) były raportowane w spontanicznych zgłoszeniach po wprowadzeniu do obrotu produktu Radicava (ang. spontaneous postmarketing reports).

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości, należy przerwać leczenie produktem Radicava i leczyć zgodnie ze standardem opieki i monitorować do czasu ustąpienia objawów.

- Reakcje alergiczne na siarczyn

Produkt Radicava zawiera wodorosiarczyn sodu - siarczyn, który może wywoływać reakcje typu alergicznego, w tym objawy anafilaktyczne i zagrażające życiu lub mniej ciężkie epizody astmy u podatnych osób. Ogólna częstość występowania wrażliwości na siarczyn w populacji ogólnej jest nieznana. Wrażliwość na siarczyn występuje częściej w astmatyków.

Źródła: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209176Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209176Orig1s000TOC.cfm) [dostęp: 22.03.2021 r.], [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209176lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209176lbl.pdf) [dostęp: 22.03.2021 r.]

### 3.5. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania pierwotne opublikowane po 2017 r. (**Okada 2018**, **Lunetta 2020** i **Vu 2020**) oraz publikacje aktualizujące dot. badań włączonych do opracowania OT.431.7.2017 (**Shefner 2020** i **Palumbo 2019**).

*Badania pierwotne opublikowane po 2017 r.*

#### **Okada 2018**

Celem badania była ocena długoterminowego wpływu leczenia EVN na przeżycie pacjentów z ALS. Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów z ALS leczonych w latach 2010-2016 podzielono na dwie grupy na podstawie zastosowanego leczenia: grupa pacjentów leczona EVN (n=27) i grupę pacjentów nie leczona EVN (n=30, kontrolna). W grupie pacjentów leczonych EVN odnotowano istotnie dłuższe przeżycie (ang. survival rate) w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,0046). Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 61,0 i 32,5 miesiąca w grupie EVN i grupie kontrolnej (HR 0,37, 95% CI 0,20–0,74). Czterech z 27 pacjentów w grupie EVN i 6 z 30

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141399> (dostęp: 19.03.2021 r.)

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151510> (dostęp: 19.03.2021 r.)

<sup>5</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/radicava> (dostęp: 19.03.2021 r.)

pacjentów w grupie kontrolnej spełniło kryteria włączenia do drugiego badania III fazy prowadzonego w Japonii. Wśród 4 pacjentów z grupy EVN 2 pacjentów kontynuowało leczenie EVN, 1 pacjent zmarł w 29 miesiącu terapii, a 1 pacjent przeszedł wentylację dodatnim ciśnieniem przez tracheostomię w 23 miesiącu.

Dziesięciu z 27 pacjentów leczonych EVN przerwało stosowanie leku. Tylko jeden pacjent przerwał leczenie EVN z powodu zdarzeń niepożądanych (dysfunkcji nerek spowodowana stosowaniem antybiotyków). Inne przyczyny przerwania leczenia obejmowały zapalenie żył, pogorszenie choroby (zapalenie płuc), trudności z dostępem naczyniowy i na życzenie pacjenta. Po odstawieniu EVN czterech pacjentów zmarło po 30, 31, 43 i 61 miesiącach od zdiagnozowania choroby, 2 pacjentów przeżyło 41 i 57 miesięcy ale nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego.

### **Lunetta 2020**

Celem badania była ocena skuteczności leczenia edarawonem (EVN) u pacjentów z ALS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną z bazy danych Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials (PRO-ACT). W badaniu uwzględniono dane od 197 pacjentów z ALS (kohorta EDARAV-ALS) i porównano z danymi od 290 pacjentów nie leczonych EVN z bazy PRO-ACT. Nie było istotnych różnic między kohortami EDARAV-ALS i PRO-ACT w żadnym z pięciu punktów czasowych (T0, T3, T6, T9, T12), z wyjątkiem różnicy między wartością wyjściową a T3 oraz między wartością wyjściową a T6 zarówno dla wartości w skali ALSFRS-R, jak i FVC%, w których wyniki były znacznie wyższe w kohorcie PRO-ACT. Nie było istotnych różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli D-50 i pacjentów, którzy osiągnęli 60% FVC między dwiema kohortami. W trakcie rocznej obserwacji D-50 osiągnęło 46 pacjentów (23,3%) w kohorcie EDARAV-ALS i 62 pacjentów (21,4%) w kohorcie PRO-ACT ( $p = 0,61$ ). Podobne wyniki uzyskano analizując 60% FVC jako punkt końcowy; 51 pacjentów (25,9%) w grupie EDARAV-ALS i 68 pacjentów (23,45%) w grupie PRO-ACT ( $p = 0,54$ ). Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w zakresie odstępu czasu od pierwszej oceny do czasu osiągnięcia D-50 (EDARAV-ALS 6 miesięcy [6,0–9,0] vs PRO-ACT 7 miesięcy [5,0–9,0],  $p = 0,98$ ), a także dla 60% FVC (EDARAV-ALS 6 miesięcy [3,0–6,0] vs PRO-ACT 6 miesięcy [3,0–9,0],  $p = 0,76$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących przeżycia między porównywanymi grupami, biorąc pod uwagę oba punkty końcowe: D-50 ( $p = 0,94$ ) i 60% FVC ( $p = 0,77$ ).

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

### **Vu 2020**

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia EVN u weteranów z ALS w porównaniu z riluzolem. Analizowano wyniki 223 pacjentów otrzymujących EVN (72,6% EVN z riluzolem, 27,4% EVN tylko) w odniesieniu do 669 pacjentów otrzymujących leczenie wyłącznie riluzolem (pacjentów leczonych riluzolem „dopasowano” do pacjentów leczonych EVN za pomocą propensity score–matched analysis). U większości pacjentów ALS rozpoznano w przeciągu ostatnich 2 lat (68,6% EVN; 68,5% riluzol). 43% ( $n = 96$ ) pacjentów stosowało „przewlekłe” (ang. chronic users) EVN, a 63% pacjentów riluzol ( $n = 424$ ), wyjściowa charakterystyka obu grup pacjentów była podobna. Spośród osób stosujących regularnie EVN 70,8% otrzymywało EVN z riluzolem.

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

Wskaźniki śmiertelności były podobne między kohortami pacjentów stosujących EVN i riluzol. W kohorcie EVN odnotowano znamienne większy odsetek ostrych incydentów hospitalizacji z dowolnej przyczyny (35,4% EVN; 22,0% riluzol;  $P < 0,001$ ). Ponadto czas do hospitalizacji był krótszy w kohorcie EVN (średnia [SD], 44,5 [47,7] dni EVN; 68,2 [53,2] dni riluzol;  $P = 0,001$ ). Czas do zaprzestania leczenia był krótszy w przypadku EVN (średnia [SD], 93,8 [81,7] dni EVN; 161,8 [113,7] dni riluzol;  $P < 0,001$ ). Zmniejszenie wyniku ALS-FRS-R w stosunku do wartości wyjściowej było większe w kohorcie leczonej tylko riluzolem (mediana, -8; IQR, -14 do -4 riluzol vs. -2; IQR, -6 do -1 EVN).

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

Pacjenci leczeni riluzolem ( $n = 424$ ) mieli dłuższy czas obserwacji w porównaniu do pacjentów leczonych EVN ( $n = 96$ ) (średnia [SD], 403,9 [113,6] dni riluzol vs. 305,1 [77,8] dni EVN). Wskaźnik przerwania leczenia był również wyższy w przypadku leczenia riluzolem w porównaniu z EVN (19,3% vs. 11,5%). Współczynniki ryzyka hospitalizacji związanej z progresją ALS (HR, 2,51; 95% CI, 1,18-8,16) i przeskórnej gastrostomii endoskopowej



(HR, 3,04; 95% CI, 1,25-10,66) były wyższe w przypadku EVN w porównaniu z leczeniem riluzolem. Zmniejszenie wyniku ALS-FRS-R w stosunku do wartości wyjściowej (dostępne dla 4 pacjentów leczonych EVN i 17 pacjentów leczonych riluzolem) było większe w podgrupie pacjentów leczonych riluzolem (mediana, -8; IQR, -14 do -6 dla riluzolu; -3,5; IQR, -8 do 0,5 dla EVN). Współczynniki zgonów (na 100 pacjento-lat) były niższe dla EVN (29,3 riluzol; 18,0 EVN; HR, 0,77; 95% CI, 0,43-1,18), jednakże nie było stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między podgrupami.

Spośród 369 pacjentów zmarło 110 (29,8%); średnio 260,3 dni (SD 170,5 dni) od pierwszego przepisania EVN do daty śmierci. Zgłoszono dwanaście zdarzeń niepożądanych: 3 łagodne, 5 umiarkowanych i 4 ciężkie.

#### Ograniczenia badań

- Kontrolę w badaniu opisanym w publikacji Lunetta 2020 stanowiła historyczna grupa kontrolna.
- W badaniu opisanym w publikacji Vu 2020 większość pacjentów była leczona EVN z połączeniu z riluzolem (72,6%), ponadto w kohorcie pacjentów leczonych EVN mogły znajdować się osoby, u których wystąpiła progresja podczas przyjmowania riluzolu. Podobnie w przypadku badania opisanego w publikacji Okada 2018, w którym w grupie EVN 93% a w grupie kontrolnej 77% pacjentów przyjmowało równocześnie riluzol, dlatego też wyniki z obu badań należy interpretować z ostrożnością.
- W badaniu opisanym w publikacji Okada 2018 porównywane grupy pacjentów różniły się wyjściowymi wynikami w skali ALSFRS-R (wyniki były gorsze w grupie EVN) i wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy (niższe w grupie EVN), co może wpływać na uzyskane wyniki.

#### Publikacje aktualizujące dot. badań włączonych do opracowania OT.431.7.2017 (analizy post-hoc)

##### **Palumbo 2019**

Przeprowadzono analizy post-hoc badań MCI-186-16 oraz MCI-186-19 celem porównania rozkładów zmian w wyniku ALSFRS-R do 24 tygodnia dla całej populacji z obu badań oraz dla z badania MCI-186-16.

Na koniec 24 tygodnia w grupie placebo FAS mediana zmiany wyniku ALSFRS-R wyniosła -4 (IQR: 7,5). W grupie placebo z minimalną progresją, średnia zmiany w wyniku ALSFRS-R wyniosła -0,13 punktów na miesiąc. Odsetek pacjentów w subpopulacji Step 2 ze stwierdzoną powolną progresją wyniósł 53% w porównaniu do 63% oraz 62 % w całej populacji oraz subpopulacji oraz Step 1.

Przy uwzględnieniu kryteriów włączenia z badania MCI-186-19 do pacjentów z całej populacji badania MCI-186-16, 74% (48/65) pacjentów z grupy placebo zaklasyfikowanych jako „wolna progresja” oraz 64% (23/36) pacjentów zaklasyfikowanych jako „minimalna progresja” z grupy placebo nie zostało by włączonych do badania MCI-186-19. Mediana zmiany w ALSFRS-R wyniosła -4 (IQR: 7,5) dla populacji placebo MCI-186-16 oraz -5 (IQR: 5) dla populacji placebo badania MCI-186-19. Moda zmiany w ALSFRS-R wyniosła 0 dla badania MCI-186-16 oraz -4 dla badania MCI-186-19.

Przy założeniu kryteriów włączenia z subpopulacji Step 2 z badania MCI-186-16 w badaniu MCI-186-19 stwierdzono statystycznie istotnie obniżenie spadku w wyniku ALSFRS-R o 33% w grupie edarawonu w 24 tygodniu. Odsetek pacjentów zaklasyfikowanych jako powolna progresja wyniósł: 66,7% (46/69) pacjentów z grupy edarawonu na końcu 24 tygodnia, w porównaniu do 51,4% (35/68) pacjentów z grupy placebo. Znaczna progresja wystąpiła u 24% pacjentów z grupy placebo oraz u 9% z grupy edarawonu.

##### **Shefner 2020**

Badanie było analizą post-hoc badania MCI-186-19. Przeprowadzono regresje liniowe w celu prognozowania wyników z podwójnie zaślepionej i kontrolowanej placebo fazy. Wskaźnik progresji w grupie badanej został estymowany dla pierwszych 24 tygodni i został wykorzystany do estymacji progresji dla kolejnych 24 tygodni. Estymacja została porównana z faktyczną zmianą w wyniku ALSRS-R.

Przewidywana zmiana wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do 48 tygodnia była istotnie wyższa dla placebo niż dla edarawonu. W prognozowanej grupie placebo wykazano istotnie większe obniżenie wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do końca 48 tygodnia w porównaniu do zaobserwowanego wyniku grupy pierwotnie zrandomizowanej do edarawonu. Zaobserwowane wskaźniki progresji ALSFRS-R dla grupy pierwotnie zrandomizowanej do placebo były istotnie niższe niż prognozy dla placebo oraz zbliżone do tych zaobserwowanych w grupie edarawonu.

## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

W ramach prac nad opracowaniem OT.4211.2.2021 nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

W ramach prac nad poprzednim opracowaniem z 2017 r. otrzymano opinie od 2 ekspertów, które zostały przedstawione w rozdziale 5 opracowania Agencji nr OT.431.7.2017.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Stwardnienie boczne zanikowe (ALS, ang. Amyotrophic Lateral Sclerosis) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, o nieznannej etiologii i patogenezie prowadzącą do uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego. Nie jest znana bezpośrednia przyczyna ALS, aczkolwiek istnieją genetyczne czynniki ryzyka dla tej choroby. Rozpoznanie ALS opiera się prawie wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego, po wykluczeniu zespołów imitujących ALS. Rokowanie w postaci opuszkowej jest gorsze niż w pozostałych postaciach ALS, średni czas przeżycia wynosi tylko od 2 do 4 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. Duże badania kohortowe wykazały przeżywalność i 5-letnią odpowiednio dla 48 i 24% pacjentów. Tylko około 5% pacjentów przeżywa dłużej niż 10 lat. Zapadalność na sporadyczną postać stwardnienia zanikowego bocznego (SALS) wynosi średnio 1,9 na 100 000/rok zarówno w Europie, jak i Ameryce Północnej. Częstość występowania ALS szacuje się na około 7 na 100 000 w populacji ogólnej. Liczba chorych na ALS w Polsce to około 2-3 tysiące. Riluzol jest jedynym lekiem o udowodnionej niewielkiej skuteczności w przedłużeniu życia u pacjentów z ALS.

### Rekomendacje kliniczne

Nie zidentyfikowano wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po 2017 roku.

### Wskazanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania pierwotne opublikowane po 2017 r. (**Okada 2018**, **Lunetta 2020** i **Vu 2020**) oraz publikacje aktualizujące dot. badań włączonych do opracowania OT.431.7.2017 (**Shefner 2020** i **Palumbo 2019**).

#### Badania pierwotne opublikowane po 2017 r.

##### **Okada 2018**

Celem badania była ocena długoterminowego wpływu leczenia EVN na przeżycie pacjentów z ALS. W grupie pacjentów leczonych EVN (n=27) odnotowano istotnie dłuższe przeżycie (ang. survival rate) w porównaniu z grupą kontrolną (n=30, grupa pacjentów nie leczona EVN) (p = 0,0046). Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 61,0 i 32,5 miesiąca w grupie EVN i grupie kontrolnej (HR 0,37, 95% CI 0,20–0,74). Wśród 4 pacjentów z grupy EVN 2 pacjentów kontynuowało leczenie EVN, 1 pacjent zmarł w 29 miesiącu terapii, a 1 pacjent przeszedł wentylację dodatnim ciśnieniem przez tracheostomię w 23 miesiącu.

Dziesięciu z 27 pacjentów leczonych EVN przerwało stosowanie leku. Tylko jeden pacjent przerwał leczenie EVN z powodu zdarzeń niepożądanych (dysfunkcji nerek spowodowana stosowaniem antybiotyków). Inne przyczyny przerwania leczenia obejmowały zapalenie żył, pogorszenie choroby (zapalenie płuc), trudności z dostępem naczyniowy i na życzenie pacjenta. Po odstawieniu EVN czterech pacjentów zmarło po 30, 31, 43 i 61 miesiącach od zdiagnozowania choroby, 2 pacjentów przeżyło 41 i 57 miesięcy ale nie osiągnęło pierwszorzędnego punktu końcowego.

##### **Lunetta 2020**

Celem badania była ocena skuteczności leczenia edarawonem (EVN) u 197 pacjentów z ALS (kohorta EDARAV-ALS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną z bazy danych PRO-ACT (n = 290). Nie było istotnych różnic między kohortami EDARAV-ALS i PRO-ACT w żadnym z pięciu punktów czasowych (T0, T3, T6, T9, T12), z wyjątkiem różnicy między wartością wyjściową a T3 oraz między wartością wyjściową a T6 zarówno dla wartości w skali ALSFRS-R, jak i FVC%, w których wyniki były znacznie wyższe w kohorcie PRO-ACT. Nie było istotnych różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli D-50 i pacjentów, którzy osiągnęli 60% FVC między dwiema kohortami. W trakcie rocznej obserwacji D-50 osiągnęło 46 pacjentów (23,3%) w kohorcie EDARAV-ALS i 62 pacjentów (21,4%) w kohorcie PRO-ACT (p = 0,61). Podobne wyniki uzyskano analizując 60% FVC jako punkt końcowy; 51 pacjentów (25,9%) w grupie EDARAV-ALS i 68 pacjentów (23,45%) w grupie PRO-ACT (p = 0,54). Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w zakresie odstępu czasu od pierwszej oceny do czasu osiągnięcia D-50 (EDARAV-ALS 6 miesięcy [6,0–9,0] vs PRO-ACT 7 miesięcy [5,0–9,0], p = 0,98), a także dla 60% FVC (EDARAV-ALS 6 miesięcy [3,0–6,0] vs PRO-ACT 6 miesięcy [3,0–9,0], p = 0,76). Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących przeżycia między porównywanymi grupami, biorąc pod uwagę oba punkty końcowe: D-50 (p = 0,94) i 60% FVC (p = 0,77).

Leczenie EVN było ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane były podobne do opisywanych w literaturze dot. leczenia EVN. Odnotowano sześć przypadków zespołu nerczycowego i cztery przypadki

zakrzepicy żył głębokich. Drobne zdarzenia niepożądane obejmowały łagodne zawroty głowy (cztery przypadki) i uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia (pięć przypadków). Po przerwaniu leczenia nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych. Dwudziestu dwóch pacjentów dobrowolnie przerwało leczenie po około 6 miesiącach z powodu braku efektów i uciążliwego leczenia pod względem czasu trwania i drogi podania.

## Vu 2020

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia EVN u weteranów z ALS w porównaniu z riluzolem. Analizowano wyniki 223 pacjentów otrzymujących EVN (72,6% EVN z riluzolem, 27,4% tylko EVN) w odniesieniu do 669 pacjentów otrzymujących leczenie wyłącznie riluzolem (pacjentów leczonych riluzolem „dopasowano” do pacjentów leczonych EVN za pomocą propensity score–matched analysis). U większości pacjentów ALS rozpoznano w przeciągu ostatnich 2 lat (68,6% EVN; 68,5% riluzol). 43% (n = 96) pacjentów stosowało „przewlekłe” (ang. chronic users) EVN, a 63% pacjentów riluzol (n = 424), wyjściowa charakterystyka obu grup pacjentów była podobna. Spośród osób stosujących regularnie EVN 70,8% otrzymywało EVN z riluzolem.

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

Wskaźniki śmiertelności były podobne między kohortami pacjentów stosujących EVN i riluzol. W kohorcie EVN odnotowano znamienne większy odsetek ostrych incydentów hospitalizacji z dowolnej przyczyny (35,4% EVN; 22,0% riluzol;  $P < 0,001$ ). Ponadto czas do hospitalizacji był krótszy w kohorcie EVN (średnia [SD], 44,5 [47,7] dni EVN; 68,2 [53,2] dni riluzol;  $P = 0,001$ ). Czas do zaprzestania leczenia był krótszy w przypadku EVN (średnia [SD], 93,8 [81,7] dni EVN; 161,8 [113,7] dni riluzol;  $P < 0,001$ ). Zmniejszenie wyniku ALS-FRS-R w stosunku do wartości wyjściowej było większe w kohorcie leczonej tylko riluzolem (mediana, -8; IQR, -14 do -4 riluzol vs. -2; IQR, -6 do -1 EVN).

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

Pacjenci leczeni riluzolem (n = 424) mieli dłuższy czas obserwacji w porównaniu do pacjentów leczonych EVN (n = 96) (średnia [SD], 403,9 [113,6] dni riluzol vs. 305,1 [77,8] dni EVN). Wskaźnik przerwania leczenia był również wyższy w przypadku leczenia riluzolem w porównaniu z EVN (19,3% vs. 11,5%). Współczynniki ryzyka hospitalizacji związanej z progresją ALS (HR, 2,51; 95% CI, 1,18-8,16) i przezskórnej gastrostomii endoskopowej (HR, 3,04; 95% CI, 1,25-10,66) były wyższe w przypadku EVN w porównaniu z leczeniem riluzolem. Zmniejszenie wyniku ALS-FRS-R w stosunku do wartości wyjściowej (dostępne dla 4 pacjentów leczonych EVN i 17 pacjentów leczonych riluzolem) było większe w podgrupie pacjentów leczonych riluzolem (mediana, -8; IQR, -14 do -6 dla riluzolu; -3,5; IQR, -8 do 0,5 dla EVN). Współczynniki zgonów (na 100 pacjento-lat) były niższe dla EVN (29,3 riluzol; 18,0 EVN; HR, 0,77; 95% CI, 0,43-1,18), jednakże nie było stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między podgrupami.

Spośród 369 pacjentów zmarło 110 (29,8%); średnio 260,3 dni (SD 170,5 dni) od pierwszego przepisania EVN do daty śmierci. Zgłoszono dwanaście zdarzeń niepożądanych: 3 łagodne, 5 umiarkowanych i 4 ciężkie.

W poprzednim przeglądzie Agencji (opracowanie nr OT.431.7.2017) większość odnalezionych badań wskazywała na wyższą skuteczność EVN w porównaniu do placebo. Należy jednak zaznaczyć, iż badania przedstawione w opracowaniu z 2017 r. dotyczyły wyłącznie porównania z placebo. W bieżącym opracowaniu przedstawiono zarówno badania, w których komparatorem było placebo (bądź brak zastosowania EVN), jak i badania w których oceniano skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii EVN w porównaniu do riluzolu. Wyniki większości badań uwzględnionych w niniejszym opracowaniu, w których komparatorem było placebo, sugerują wolniejszą progresję i lepsze rokowanie u pacjentów z ALS leczonych EVN bądź brak istotnych różnic w zależności od badania. W odniesieniu do badania, w którym komparatorem był riluzol, wyniki nie są jednoznaczne i w zależności od punktu końcowego wskazują na wyższą skuteczność terapii EVN (np.: krótszy czas hospitalizacji), brak różnic (wskaźniki śmiertelności) lub na wyższą skuteczność riluzolu (zmniejszenie wyniku ALS-FRS-R w stosunku do wartości wyjściowej). Przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na liczne ograniczenia badań.

### Publikacje aktualizujące dot. badań włączonych do opracowania OT.431.7.2017 (analizy post-hoc)

## Palumbo 2019

Przeprowadzono analizy post-hoc badań MCI-186-16 oraz MCI-186-19 celem porównania rozkładów zmian w wyniku ALSFRS-R do 24 tygodnia dla całej populacji z obu badań oraz dla z badania MCI-186-16.

Na koniec 24 tygodnia w grupie placebo FAS mediana zmiany wyniku ALSFRS-R wyniosła -4 (IQR: 7,5). W grupie placebo z minimalną progresją, średnia zmiany w wyniku ALSFRS-R wyniosła -0,13 punktów na miesiąc. Odsetek

pacjentów w subpopulacji Step 2 ze stwierdzoną powolną progresją wyniósł 53% w porównaniu do 63% oraz 62% w całej populacji oraz subpopulacji oraz Step 1.

Przy uwzględnieniu kryteriów włączenia z badania MCI-186-19 do pacjentów z całej populacji badania MCI-186-16, 74% (48/65) pacjentów placebo zaklasyfikowanych jako wolna progresja oraz 64% (23/36) pacjentów zaklasyfikowanych jako minimalna progresja z grupy placebo nie zostało by włączonych do badania MCI-186-19. Mediana zmiany w ALSFRS-R wyniosła -4 (IQR: 7,5) dla populacji placebo MCI186-16 oraz -5 (IQR: 5) dla populacji placebo badania MCI-186-19. Moda zmiany w ALSFRS-R wyniosła 0 dla badania MCI186-16 oraz -4 dla badania MCI-186-19.

Przy założeniu kryteriów włączenia z subpopulacji Step 2 z badania MCI-186-16 w badaniu MCI-186-19 stwierdzono statystycznie istotnie obniżenie spadku w wyniku ALSFRS-R o 33% w grupie edarawonu w 24 tygodniu. Odsetek pacjentów zaklasyfikowanych jako powolna progresja wyniósł: 66,7% (46/69) pacjentów z grupy edarawonu na końcu 24 tygodnia, w porównaniu do 51,4% (35/68) pacjentów z grupy placebo. Znaczna progresja wystąpiła u 24% pacjentów z grupy placebo oraz u 9% z grupy edarawonu.

### **Shefner 2020**

Badanie było analizą post-hoc badania MCI-186-19. Przeprowadzono regresje liniowe w celu prognozowania wyników z podwójnie zaślepionej i kontrolowanej placebo fazy. Wskaźnik progresji w grupie badanej został estymowany dla pierwszych 24 tygodni i został wykorzystany do estymacji progresji dla kolejnych 24 tygodni. Estymacja została porównana z faktyczną zmianą w wyniku ALSRS-R.

Przewidywana zmiana wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do 48 tygodnia była istotnie wyższa dla placebo niż dla edarawonu. W prognozowanej grupie placebo wykazano istotnie większe obniżenie wyniku ALSFRS-R od poziomu bazowego do końca 48 tygodnia w porównaniu do zaobserwowanego wyniku grupy pierwotnie zrandomizowanej do edarawonu. Zaobserwowane wskaźniki progresji ALSFRS-R dla grupy pierwotnie zrandomizowanej do placebo były istotnie niższe niż prognozy dla placebo oraz zbliżone do tych zaobserwowanych w grupie edarawonu.

## 6. Źródła

### Wcześniejsze opracowania Agencji

- OT.431.7.2017** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. Nr: OT.431.7.2017. Data ukończenia: 23 listopada 2017 r.

### Badania pierwotne

- Okada 2018** Okada M, et al. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* . 2018 May 17;11:11-14.
- Lunetta 2020** Lunetta C, Moglia C, Lizio A et al. The Italian multicenter experience with edaravone in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3258-3267.
- Vu 2020** Vu M, Tortorice K, Zacher J et al. Assessment of Use and Safety of Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2014645.
- Shefner 2020** Shefner, J, Heiman-Patterson, T, Piro, EP, et al. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). *Muscle Nerve*. 2020; 61: 218– 221. <https://doi.org/10.1002/mus.26740>
- Palumbo 2019** Joseph M. Palumbo, Jean Hubble, Stephen Apple, Koji Takei, Kikumi Tsuda, Shawn Liu, Jeffrey Zhang & Wendy Agnese (2019) Post-hoc analyses of the edaravone clinical trials Study 16 and Study 19: a step toward more efficient clinical trial designs in amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 20:5-6, 421-431. DOI: 10.1080/21678421.2019.1599955

### Pozostałe publikacje

- Cedarbaum 1999** J M Cedarbaum, N Stambler, E Malta, C Fuller, D Hilt, B Thurmond, A Nakanishi. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00210-5. <https://pdfs.semanticscholar.org/db4a/badb6f868715801c0f348f49cfd3a1fb264a.pdf>
- Shinkei 1996** E Oda, Y Ohashi, K Tashiro, Y Mizuno, H Kowa, N Yanagisawa. Reliability and factorial structure of a rating scale for amyotrophic lateral sclerosis. *No To Shinkei*. 1996 Nov;48(11):999-1007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8951891>

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Amyotrophic lateral sclerosis [Title/Abstract]	24,789
#2	Amyotrophic Lateral Sclerosis [Mesh]	19,462
#3	als [Title/abstract]	23,343
#4	Lou Gehrig's disease[Title/Abstract]	130
#5	Charcot disease[Title/Abstract]	27
#6	Guam Disease[Title/Abstract]	5
#7	Motor Neuron Disease [Mesh]	28,642
#8	Motor Neuron Disease[Title/Abstract]	5,049
#9	MND[Title/Abstract]	2,087
#10	paralysis [Mesh]	83,05
#11	paralysis[Title/Abstract]	49,871
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	153,644
#13	Radicut[Title/Abstract]	23
#14	Radicava[Title/Abstract]	12
#15	Edarabid[Title/Abstract] - Schema: all	0
#16	Edaravone[Title/Abstract]	1,03
#17	Edaravonum[Title/Abstract] - Schema: all	0
#18	MCI-186[Title/Abstract]	115
#19	MCI186[Title/Abstract]	119
#20	MCI 186[Title/Abstract]	115
#21	1 phenyl 3 methyl 2 pyrazolin 5 one[Title/Abstract]	2
#22	2,4 dihydro 5 methyl 2 phenyl 3h pyrazol 3 one[Title/Abstract]	8
#23	3 methyl 1 phenyl 2 pyrazolin 5 one[Title/Abstract]	123
#24	phenylmethylpyrazolone[Title/Abstract]	1
#25	norphenazone[Title/Abstract]	8
#26	norantipyrene[Title/Abstract]	141
#27	3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one[Title/Abstract]	123
#28	1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone	1,355
#29	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	1,507
#30	#12 and #29	151

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp amyotrophic lateral sclerosis/	39516
#2	exp motor neuron disease/	47953
#3	exp paralysis/	312137
#4	als.ti,ab,kw.	41210
#5	Lou-Gehrigs Disease.ti,ab,kw.	214

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Charcots disease.ti,ab,kw.	46
#7	Guam Disease.ti,ab,kw.	8
#8	motor neurone disease.ti,ab,kw.	1605
#9	MND.ti,ab,kw.	3930
#10	paralysis.ti,ab,kw.	52096
#11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	354581
#12	Radicut.ti,ab,kw.	42
#13	Radicava.ti,ab,kw.	28
#14	Edarabid.ti,ab,kw.	0
#15	Edaravone.ti,ab,kw.	1544
#16	Edaravonum.ti,ab,kw.	0
#17	MCI-186.ti,ab,kw.	189
#18	MCI186.ti,ab,kw.	19
#19	MCI 186.ti,ab,kw.	189
#20	1 phenyl 3 methyl 2 pyrazolin 5 one.ti,ab,kw.	3
#21	2,4 dihydro 5 methyl 2 phenyl 3h pyrazol 3 one.ti,ab,kw.	2
#22	3 methyl 1 phenyl 2 pyrazolin 5 one.ti,ab,kw.	165
#23	phenylmethylpyrazolone.ti,ab,kw.	6
#24	norphenazone.ti,ab,kw.	7
#25	norantipyrine.ti,ab,kw.	133
#26	3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one.ti,ab,kw.	165
#27	1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone.ti,ab,kw.	183
#28	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 25 or 26 or 27	2013
#29	11 and 28	300

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	562
#2	(Amyotrophic lateral sclerosis):ti,ab,kw	1246
#3	(ALS):ti,ab,kw	1784
#4	(Lou Gehrig's disease):ti,ab,kw	7
#5	(Charcot disease):ti,ab,kw	196
#6	(Guam Disease):ti,ab,kw	3
#7	(Motor Neuron Disease):ti,ab,kw	551
#8	(Motor Neuron Disease):ti,ab,kw	551
#9	(MND):ti,ab,kw	153
#10	(paralysis):ti,ab,kw	3166
#11	MeSH descriptor: [Paralysis] explode all trees	2078
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	7033
#13	(Radicut):ti,ab,kw	5
#14	(Radicava):ti,ab,kw	5
#15	(Edarabid):ti,ab,kw	0
#16	(Edaravone):ti,ab,kw	245



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	(Edaravonum):ti,ab,kw	0
#18	(MCI-186):ti,ab,kw	41
#19	(MCI186):ti,ab,kw	20
#20	(MCI 186):ti,ab,kw	53
#21	(1 phenyl 3 methyl 2 pyrazolin 5 one):ti,ab,kw	1
#22	(2,4 dihydro 5 methyl 2 phenyl 3h pyrazol 3 one):ti,ab,kw	0
#23	(3 methyl 1 phenyl 2 pyrazolin 5 one):ti,ab,kw	1
#24	(phenylmethylpyrazolone):ti,ab,kw	15
#25	(norphenazone):ti,ab,kw	36
#26	(norantipyrine):ti,ab,kw	23
#27	("3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one"):ti,ab,kw	1
#28	("1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone"):ti,ab,kw	0
#29	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	302
#30	#12 and #29	73