



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Rozebalamin (mecobalamin)
we wskazaniu:
stwardnienie zanikowe boczne**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.43.2024

Data ukończenia: 22.01.2025 r.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ALSFRS-R	Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Bocznego (ang. <i>Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BHCKC	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
BID	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
CD	cena detaliczna
CEN	rejestracja na podstawie procedury centralnej
CHB	cena hurtowa brutto
CHN	cena hurtowa netto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMAP	amplitudy potencjałów ruchowych (ang. <i>compound muscle action potential amplitudes</i>)
DCP	rejestracja na podstawie procedury zdecentralizowanej (ang. <i>Decentralized Procedure</i>)
EAN	Europejski kod towarowy produktu lekowego
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FA	ang. <i>flail arm</i> – wariant PMA
FAS	analiza populacji ogólnej badania (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GIN	ang. <i>Guidelines International Network</i>
GOT	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>glutamic oxaloacetic transaminase</i>)
GPT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>glutamic pyruvic transferase</i>)
GSN	Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (ang. <i>German Society of Neurology</i>)
HAS	Francuski Krajowy Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JETALS	ang. <i>the Japan Early-Stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS</i>
JSN	Japońskie Towarzystwo Neurologiczne (ang. <i>Japanese Society of Neurology</i>)
MCB	Metylokobalamina (ang. <i>methylcobalamin</i>)
MRP	rejestracja na podstawie procedury wzajemnego uznania (ang. <i>Mutual Recognition Procedure</i>)
mV	miliwolt
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	Brytyjska Agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OB	okres obserwacji
PBA	Afekt rzekomoopuszkowy (ang. <i>pseudobulbar affect</i>)

PEG	przezskórna endoskopowa gastrostomia (ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i>)
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study</i>
PLC	placebo
PMA	postać postępującego zaniku mięśni (ang. <i>progressive muscular atrophy</i>)
PO	poziom odpłatności
PoChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLA / ALS	stwardnienie boczne zanikowe (ang. <i>amyotrophic lateral sclerosis</i>)
SOD1	gen kodujący enzym dysmutazę ponadtlenkową 1 (ang. <i>superoxide dismutase 1</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
vs	<i>versus</i>

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹.

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 przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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: : nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: : nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Opis problemu zdrowotnego	8
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje kliniczne	18
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	22
8. Alternatywne technologie medyczne	23
9. Wskazanie dowodów naukowych	25
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
9.2. Opis badań włączonych do analizy	25
9.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	28
9.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	34
11. Podsumowanie	35
12. Źródła.....	39
13. Załączniki.....	41
13.1. Strategia wyszukiwania publikacji	41
13.2. Diagram PRISMA	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	2024-12-30
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2833.2024.AK, PLD.45340.2833.2024.4.AK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy: Rozebalamin, mecobalamin, roztwór do iniekcji, 25 mg, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2), sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2021 r. Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)

Typ zlecenia:

art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, 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:

- Rozebalamin (mecobalamin), roztwór do iniekcji, 25 mg
-

Do finansowania we wskazaniu:

- stwardnienie zanikowe boczne
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 30 grudnia 2024 r. (znak PLD.45340.2833.2024.AK) oraz z dnia 9 stycznia 2025 r. (znak PLD.45340.2833.2024.4.AD), 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rozebalamin (mecobalamina), roztwór do iniekcji, 25 mg, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2).

Produkt leczniczy Rozebalamin w postaci roztworu do iniekcji nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt sprowadzany jest zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686).

Dodatkowo, pismem z dnia 9 stycznia 2025 r. (znak PLD.45340.2833.2024.3.AD) oraz z dnia 16 stycznia 2025 r. (znak PLD.45340.2833.2024.5.AD) przekazano następujące informacje:

- do dnia 16 stycznia 2025 r. zostały złożone 2 wnioski o refundację produktu leczniczego Rozebalamin dla 1 pacjenta na łączną ilość 9 opakowań oraz nie wydano żadnej zgody na refundację dla przedmiotowego produktu;
- cena hurtowa dla produktu leczniczego Rozebalamin dla 1 opakowania zbiorczego po 8 fiolek wynosi około 10 780,00 PLN + VAT 8% przy zakupie 3 opakowań zbiorczych.

3. Problem zdrowotny

3.1. Opis problemu zdrowotnego

Definicja

Stwardnienie zanikowe boczne (SLA, ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) jest 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.

Źródło: OT.4311.29.2018

Etiologia i patogeneza

Nie jest znana bezpośrednia przyczyna SLA, 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 SLA.

Źródło: OT.4311.29.2018

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie SLA opiera się prawie wyłącznie na obrazie klinicznym, po wykluczeniu zespołów imitujących SLA (np. sztywnej mielopatii). Uważa się, że błędnie rozpoznaje się SLA 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

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Około dwie trzecie pacjentów z SLA 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 SLA nie występują zaburzenia zwieraczowe ani zaburzenia czucia. W postaciach o początku opuszkowym rozwija się dyzartria, 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 SLA. 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 (ok. 5%) żyje dłużej niż 10 lat. Analizy oparte na dużych grupach pacjentów wykazują, że średnie przeżycie od wystąpienia pierwszych objawów SLA wynosi około 2 – 3 lat dla postaci o początku opuszkowym i 3 – 5 lat dla przypadków SLA o początku kończynowym. Postać postępującego zaniku mięśni (PMA) i postać FA (ang. *flail arm* wariant PMA) mają lepsze rokowanie niż klasyczna postać SLA.

Źródło: OT.4311.29.2018

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność na SLA wynosi 2/100 000, chorobowość 5/100 000. [Nowacki 2019]

Zapadalność na SLA wśród mężczyzn jest wyższa niż wśród kobiet i wynosi odpowiednio 3/100 000/rok i 2,4/100 000/rok. Częstość zachorowania w przypadku rodzinnej postaci stwardnienia zanikowego bocznego jest taka sama u mężczyzn i kobiet. Szczyt zachorowania na SLA przypada na 58-63 rok życia dla postaci sporadycznej oraz 47-52 rok życia dla postaci rodzinnej. Około 5% nowych rozpoznań dotyczy osób <30 roku życia. Średnie przeżycie od momentu wystąpienia objawów choroby wynosi 2-3 lata w przypadku postaci opuszkowej oraz 3-5 lat dla postaci kończynowej. [Żur-Wyrozumska 2019]

W Polsce na stwardnienie zanikowe boczne choruje ok. 3 tys. osób, natomiast SLA z mutacją w genie *SOD1* dotyczy ok.100 osób. [dane Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych]

Aktualne postępowanie medyczne

Stwardnienie zanikowe boczne jest chorobą postępującą. Brak jest skutecznej terapii umożliwiającej zatrzymanie postępu choroby.

W ramach leczenia farmakologicznego stosuje się riluzol – lek o udowodnionej niewielkiej skuteczności w przedłużeniu życia u pacjentów z SLA. Zgodnie z ChPL Riluzol PMCS, lek zalicza się do grupy farmakoterapeutycznej „inne leki wpływające na układ nerwowy”; w ramach opisu mechanizmu działania leku wskazano: „Przypuszcza się, że riluzol działa przez hamowanie procesów przebiegających z udziałem glutaminianu. Mechanizm działania nie jest jasny”. Dla niewielkiej grupy chorych, od 2024 r., dostępna jest pierwsza zarejestrowana w Europie, terapia ukierunkowana na genetyczną przyczynę SLA w leczeniu pacjentów z mutacją *SOD1*. Zgodnie z ChPL Qalsody mechanizm działania leku jest następujący: „Tofersen jest antysensownym oligonukleotydem (ASO), który jest komplementarny do części nieulegającego translacji regionu 3' (3'UTR) mRNA ludzkiego genu *SOD1* i wiąże się z mRNA przez parowanie zasad zgodnie z modelem Watsona-Cricka (hybrydyzacja). Hybrydyzacja tofersenu z pokrewnym mRNA skutkuje degradacją mRNA genu *SOD1* za pośrednictwem rybonukleazy-H (RNase-H), co zmniejsza ilość syntezowanego białka *SOD1*.”

W opiece nad pacjentem z SLA kładzie się nacisk na skoordynowaną opiekę wielospecjalistyczną. Wiele objawów choroby można złagodzić, a celem terapii powinna być poprawa jakości życia i utrzymania samodzielności pacjenta tak długo, jak to możliwe. Stosowane są m.in. leki zmniejszające nadmierną wydzielinę z dróg oddechowych oraz leki zmniejszające nadmierną sztywność mięśni. W przypadku chorych doświadczających depresji i lęku, stosuje się leki przeciwłękowe, przeciwdepresyjne i ułatwiające zasypianie. Pacjentów obejmuje się również opieką psychologiczną. Dla utrzymania chorych w możliwie najlepszej sprawności funkcjonalnej istotne znaczenie ma rehabilitacja a niekiedy również terapia logopedyczna. W przypadku nasilonej dysfagii stosuje się przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG), co zmniejsza ryzyko zachłyśnięcia i pozwala na lepsze odżywienie chorych. U pacjentów, u których występują problemy z oddychaniem, stosuje się wsparcie oddechowe (zastosowanie ma zarówno nieinwazyjna wentylacja, jak i metoda inwazyjna z tracheostomią).

Źródło: OT.4311.29.2018, dane Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych

3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od MZ wynika, że do daty przekazania zlecenia do AOTMiT wpłynęły 2 wnioski o refundację 9 opakowań w ramach importu docelowego produktu leczniczego Rozebalamin dla 1 pacjenta, przy czym nie wydano żadnej zgody na refundację dla przedmiotowego produktu.

Dane NFZ

Wg danych NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) sprawozdawanych wg kodu G12 (Rdzeniowy zanik mięśni i zespoły pokrewne)³ wyniosła w 2023 roku 3024 osób (w tym 919 nowo rozpoznanych przypadków). Liczba pacjentów z rozpoznaniem G12.2 (Stwardnienie zanikowe boczne) wyniosła 50 osób (w tym 28 nowo rozpoznanych przypadków). Należy jednak podkreślić, że liczebność populacji z rozpoznaniem G12.2 może być niedoszacowana m.in. z uwagi na trudności diagnostyczne z postawieniem właściwego rozpoznania.

³Populacja z rozpoznaniem G12 obejmuje (poza pacjentami z rozpoznaniem SLA) pacjentów z innymi rozpoznaniami dotyczącymi zaniku mięśni pochodzenia rdzeniowego i pokrewnymi m.in. rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*; współczynnik chorobowości: 2,12:100 000 [Coratti 2023]).

Tabela 1. Populacja pacjentów z rozpoznaniem kodami G12.2 wg danych NFZ

Populacja wg kodu ICD-10		2020	2021	2022	2023
G12	wszyscy	3293	3233	3135	3024
	nowo rozpoznane przypadki	1339	1166	1137	919
G12.2	wszyscy	73	68	41	50
	nowo rozpoznane przypadki	40	34	23	28

Obecnie jedynym refundowanym produktem leczniczym we wskazaniu SLA jest Riluzole PMCS. Zgodnie z danymi NFZ, w roku 2023 roku zrefundowano ponad 17 tys. opakowań tego produktu. Zgodnie z ChPL zalecana dobową dawką wynosi 100 mg (50 mg co 12 godzin – 2 tabletki po 50 mg na dzień), co wskazuje w ujęciu rocznym na ok. 13 opakowań na 1 pacjenta. Uwzględniając powyższe dane, oszacowano, że w 2023 roku riluzolem leczonych było ok. 1300 pacjentów.

Tabela 2. Statystyki NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Riluzole PMCS

	2020	2021	2022	2023
Riluzole PMCS, 50 mg (56 tabl.) (liczba opakowań)	15 317	13 540	15 992	17 091
Liczba pacjentów*	1 178	1 042	1 230	1 315

*Oszacowania własne, przy założeniu, że 1 pacjent potrzebuje ok. 13 opakowań produktu Riluzole PMCS rocznie w terapii ciągłej SLA

Dane epidemiologiczne

Według danych GUS (stan na dzień 30 czerwca 2024 r.) populacja dorosłych osób w Polsce wynosiła 30,76 mln. [GUS 2024] Zgodnie z danymi epidemiologicznymi współczynnik chorobowości SLA wynosi 5/100 000 [Nowacki 2019], co szacunkowo wskazują na populację około 1 540 osób dorosłych z SLA w Polsce.

Dane od Eksperta

Na podstawie opinii Eksperta, szacowana liczba pacjentów z SLA w Polsce wynosi 2000 – 3000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku to ok. 800 przypadków (oszacowania własne Eksperta).

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Produkt leczniczy Rozebalamin nie posiada aktualnego dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Zgodnie z art.4, ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r., poz. 686), „Do obrotu dopuszczone są bez konieczności uzyskania pozwolenia produkty lecznicze, sprowadzane z zagranicy, [...] pod warunkiem że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu, (...)”

Wnioskowana technologia nie jest również dostępna na terenie Stanów Zjednoczonych (brak dopuszczenia do obrotu wydanego przez FDA).

Wnioskowana technologia jest dostępna i posiada ważne dopuszczenie do obrotu na terenie Japonii (data dopuszczenia do obrotu: 24 września 2024 r.).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, do dnia 16 stycznia 2025 r. nie wydano żadnej zgody na refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego (zostały złożone 2 wnioski o refundację produktu dla 1 pacjenta na łączną ilość 9 opakowań).

Przy opisie informacji o wnioskowanej technologii medycznej wykorzystano opis produktu leczniczego Rozebalamin uzyskany ze strony internetowej producenta⁴.

Tabela 3. Informacje o ocenianej technologii lekowej

Nazwa produktu	Rozebalamin, roztwór do iniekcji, 25 mg
Kod ATC	B03BA05
Zawartość opakowania	8 fiolek
Substancja czynna	Mekobalamina*
Wskazania	Spowolnienie postępu zaburzeń funkcjonalnych w stwardnieniu zanikowym bocznym
Dawkowanie	Zazwyczaj stosowana dawka mekobalaminy u dorosłych wynosi 50 mg na dobę, dwa razy w tygodniu, wstrzykiwana domięśniowo
Mechanizm działania	Metylokobalamina jest kofaktorem syntazy metioniny, która odgrywa kluczową rolę w procesie metylacji homocysteiny w cyklu metioninowo-folianowym odbywającym się w cytozolu ⁵
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku
Status leku sierocego	Tak, 05/2022 (Japonia)
Podmiot odpowiedzialny	Eisai Co., Ltd.

*Występuje również pod nazwą metylokobalamina

Cząsteczka witaminy B12 i jej formy

Witamina B12 (kobalamina) jest złożonym związkiem kompleksowym zaliczanym do witamin rozpuszczalnych w wodzie. Witamina B12 jako kofaktor syntazy metioniny warunkuje prawidłowy przebieg procesu metylacji oraz syntezy kwasów nukleinowych. Kobalamina jest również niezbędna do aktywności mutazy metylomalonylo-CoA, enzymu uczestniczącego w syntezie sukcyńlo-CoA, będącego intermedialnym cyklu Krebsa. [Rzepka 2020]

Kobalamina jest złożonym związkiem kompleksowym z atomem kobaltu w centrum koordynacji. Szkielet cząsteczki to makrocycliczny układ korynowy, zbudowany z czterech pierścieni pirolu. Kobalt w cząsteczce kobalaminy jest połączony z atomami azotu pierścieni pirolowych, atomem azotu rybozydu 5,6-dimetylobenzimidazolowego oraz ligandem, którym – w zależności od formy witaminy B12 – może być grupa: cyjankowa, metylowa, 5'-deoksyadenozylowa, hydroksylowa lub cząsteczka wody. [Rzepka 2020]

Do aktywnych metabolicznie form witaminy B12, powstającymi wewnątrzkomórkowo, zalicza się **metylokobalaminę** i 5'-deoksyadenozylkobalaminę, zwaną również adenozylokobalamina. Metylokobalamina, jako aktywna forma witaminy B12, nie wymaga udziału enzymów koniecznych do przekształcenia formy

⁴ <https://www.eisai.com/news/2024/pdf/enews202469pdf.pdf> (data dostępu: 14.01.2025)

⁵ <https://www.ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/farmacja-polska/103/-/29768> (data dostępu: 20.01.2025)

nieaktywnej biologicznie w aktywną. Hydroksykobalamina i akwakobalamina są formami pośrednimi, które w komórkach ulegają przekształceniu do metylokobalaminy i adenozylokobalaminy. Syntetyczna pochodna witaminy B12, cyjanokobalamina, ze względu na swoją stabilność chemiczną i zdolność przemiany *in vivo* do form aktywnych, jest najczęściej występującą w preparatach farmaceutycznych formą witaminy B12. [Rzepka 2020]

W celach terapeutycznych witamina B12 stosowana jest w postaci cyjanokobalaminy lub hydroksykobalaminy oraz jej octanu. Oba te związki to prekursorzy przekształcane w organizmie w formy aktywne: metylo- oraz 5-adenozylkobalaminy. [ChPL Vitaminum B12-SF]

W Polsce dostępne są również preparaty zawierające metylokobalaminy do stosowania w formie doustnej. Maksymalna dawka metylokobalaminy wynosi 1000 µg (dawka 50-krotnie niższa w porównaniu do dawkowania wnioskowanej terapii).

W organizmie witamina B12 jest gromadzona w postaci depozytów, głównie w wątrobie. Ilość witaminy B12 wykorzystywanej przez organizm w ciągu doby jest bardzo niewielka i wynosi około 1 µg, przy wskaźniku wymiany wynoszącym około 2,5 µg. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 1 roku. [ChPL Vitaminum B12-SF]

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania cyjanokobalaminy, dostępnej w postaci roztworu do wstrzykiwań, wskazuje się na zgłaszane przypadki wstrząsu anafilaktycznego i śmierci po pozajelitowym podaniu witaminy B12. [ChPL Vitaminum B12-SF]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Rozebalamin (mekobalamina) nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

Natomiast we wskazaniu stwierdzenie zanikowe boczne ocenie Agencji podlegały inne leki tj.:

- Nuedexta (dekstrometorfan / chinidyna)⁶;
- Edarabid (edarawon);
- Radicut (edarawon);
- Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy);

jednak żaden z ocenianych leków nie uzyskał pozytywnej rekomendacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dla leków we wskazaniu stwierdzenie zanikowe boczne

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Nuedexta (dekstrometorfan / chinidyna)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2019 z dnia 14.01.2019 r.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Nuedexta (dextromethorphan hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Jedno badanie kliniczne wskazuje na skuteczność Nuedexta w leczeniu objawów rzekomoopuszkowych (niekontrolowanych napadów śmiechu lub płaczu) w ALS. Jest też jedno badanie kliniczne wskazujące na skuteczność Nuedexta w leczeniu zaburzeń opuszkowych (polykanie, ślinienie, mowa). W tych stanach brak jest rekomendacji refundacyjnych, ale wytyczne praktyki klinicznej rekomendują lek Nuedexta. Jednocześnie wzięto pod uwagę dostępność w Polsce dextrometorfanu (tabl i syrop – preparat acodin). Dodatek chinidyny w preparacie Neudexta ma jedynie na celu opóźnienie metabolizmu dextrometorfanu. Wzięto też pod uwagę wycofanie preparatu Nuedexta z Unii Europejskiej.
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 4/2019 z dnia 1.02.2019 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Nuedexta (dextromethorphan hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Nuedexta (dextromethorphan hydrobromidum + quinidini sulfas), kapsułki à 20mg/10mg, we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne. Warto także podkreślić, na co zwróciła uwagę Rada Przejrzystości, że aktualnie w Polsce są dostępne inne preparaty zawierające dekstrometorfan, których koszt jest znacząco niższy od kosztu ocenianej technologii.

⁶Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Nuedexta zostało wycofane na wniosek podmiotu odpowiedzialnego, który jako powód wskazał niewprowadzanie produktu do obrotu w UE z powodów handlowych.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Dodatek chinidyny w produkcie leczniczym Neudexta ma jedynie na celu opóźnienie metabolizmu dekstrometorfanu.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie dotyczy stwardnienia zanikowego bocznego. Natomiast według dokumentu amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) wskazanie rejestracyjne leku obejmuje objawowe leczenie nietrzymania afektu (PBA) u osób dorosłych z chorobami zasadniczymi, w tym ze stwardnieniem zanikowym bocznym. Zatem wskazanie wnioskowane nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dowody naukowe odnoszące się do ocenianej technologii (badania randomizowane: STAR, Smith 2017). Należy zauważyć, że odnaleziono badania obejmują pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym jako chorobą zasadniczą, jednakże dotyczą leczenia labilności emocjonalnej/ nietrzymania afektu (PBA - pseudobulbar affect) (badanie STAR) oraz leczenia objawów związanych z zespołem opuszkowym (badanie Smith 2017).</p> <p>Zgodnie z wynikami badania STAR po 12 tygodniach obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z placebo w zakresie punktów końcowych: częstość występowania epizodów PBA, liczba epizodów ogółem u pacjentów z PBA, liczba dni wolnych od epizodów PBA, średni wynik oceny w skali CNS-LS. Podobnie w badaniu Smith 2017 raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z placebo w punktach końcowych dotyczących wyniku w skali CNS-BFS oraz wyników w skali ALSFRS (w domenach obejmujących ocenę ślinienia, mowy i połykania). Stosowanie leku nie wpływało jednak na wyniki dla domen z zakresu motoryki i oddychania.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu STAR wykazała, że odsetek pacjentów zgłaszających występowanie zdarzeń niepożądanych był podobny we wszystkich grupach uczestniczących w badaniu. Wśród często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych (u $\geq 10\%$ pacjentów) odnotowano upadki, zawroty i bóle głowy, nudności, biegunkę, senność i zmęczenie. Natomiast zgodnie z wynikami oceny bezpieczeństwa na podstawie badania Smith 2017 najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania leku były zaparcia, biegunka, nudności i zawroty głowy.</p> <p>Odnaleziono wytyczne kliniczne dotyczące nietrzymania afektu u chorych na stwardnienie zanikowe boczne wymienianią dekstrometorfan i chinidynę jako opcję terapeutyczną w leczeniu niestabilności emocjonalnej.</p> <p>Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w roku 2018 wpłynęły łącznie 3 wnioski o refundację 14 opakowań w ramach importu docelowego produktu leczniczego Neudexta w analizowanym wskazaniu, jednak żaden nie został rozpatrzony pozytywnie.</p> <p>Oszacowany roczny koszt terapii jednego pacjenta (dawkowanie wg FDA) wynosi ok. 73,4 tys. zł z perspektywy NFZ oraz ok. 40 zł z perspektywy pacjenta.</p>
Edarabid (edarawon)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2021 z dnia 29.03.2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Edarabid (edaravonum), fiołka \dot{a} 1,5 mg/ml \dot{a} 20 ml, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Dostępne dane kliniczne wskazują na możliwość korzystnego działania edarawonu u części pacjentów z SLA. Jednakże badania przeprowadzone w warunkach klinicznych obejmowały stosunkowo niewielką grupę pacjentów, nie wykazano w przekonujący sposób wpływu na przeżycie, czynności oddechowe czy siłę mięśniową. Dodatkowo, czas trwania badań był krótki a szacunki długoterminowe pochodzą z analiz post-hoc i estymacji. Zaprezentowane dodatkowe dane (w porównaniu do analizy z 2017) podtrzymują wątpliwości zawarte w poprzedniej analizie.</p> <p>Należy także zauważyć, że lek nie uzyskał akceptacji EMA w procedurze rejestracji centralnej (2019).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 37/2021 z dnia 2.04.2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Edarabid (edarawon), we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych Edarabid (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.</p> <p>Pod uwagę wzięto, że wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, iż riluzol jest jedyną rekomendowaną interwencją w ramach farmakoterapii neuroprotektynnej stwardnienia zanikowego bocznego (SLA, łac. sclerosis lateralis amyotrophica; ALS, ang. amyotrophic lateral sclerosis), modyfikującej przebieg tej choroby.</p> <p>Uwzględniono także wyniki klinicznej, do której włączono publikacje Okada 2018, Lunetta 2020 i Vu 2020 oraz publikacje aktualizujące wyniki badań włączonych do analizy klinicznej z 2017 r. (Shefner 2020 i Palumbo 2019).</p> <p>W odniesieniu do badania Vu 2020, w którym komparatorem był riluzol, wyniki wskazywały na wyższą skuteczność riluzolu (mniejsza ilość hospitalizacji z dowolnej przyczyny, m.in.: związanych z progresją ALS, czy koniecznością przeszłokórnej gastrostomii endoskopowej; krótszy czas do hospitalizacji, dłuższy czas do zaprzestania leczenia). Zaobserwowane zmniejszenie wyniku skali ALSFRS-R w stosunku do wartości wyjściowej było większe w podgrupie pacjentów leczonych riluzolem, jednakże charakterystyka wyjściowa grup różniła się wartością mediany wyników tejże skali. W grupie edarawonu wyjściowa wartość była wyższa (38 vs 35), co oznacza, iż w momencie rozpoczęcia badania, objawy ALS były bardziej nasilone w grupie pacjentów stosujących jedynie riluzol.</p> <p>W publikacji Lunetta 2020 nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących przeżycia między porównywanymi grupami, biorąc pod uwagę oba punkty końcowe: D-50 (punkt czasowy, w którym skala ALSFRS-R ((Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale, Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Bocznego) spada do 24 punktów), oraz 60% FVC (60% natężonej pojemności życiowej, ang. forced vital capacity).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Wyniki większości badań, w których komparatorem było placebo, sugerują wolniejszą progresję i lepsze rokowanie u pacjentów z ALS leczonych edarawonem, bądź brak istotnych różnic. Przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na liczne ograniczenia, m. in.: ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na podstawie badań przeprowadzonych w populacji azjatyckiej. Dodatkowo należy podkreślić, iż badania miały krótkie okresy obserwacji, a część z nich dotyczyła pacjentów, którzy byli na wczesnym etapie choroby.</p> <p>W rekomendacji nr 80/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r., Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum) we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne.</p> <p>W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo wydawanie zgód na refundację Edarabid (edarawon) w analizowanym wskazaniu.</p>
Radicut (edarawon)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2017 z dnia 27.11.2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leku Radicut (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań á 30 mg / 20 ml we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Substancja edaravonum (MCI-186) należy do tzw. zmiataczy wolnych rodników i została dopuszczona do obrotu w Japonii w roku 2001 w terapii ostrego udaru niedokrwinnego, a w roku 2015 - w leczeniu ALS (stwardnienie zanikowe boczne, ang. amyotrophic lateral sclerosis). Dnia 5 maja 2017 r. lek Radicava (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań á 30 mg / 100 ml, został zarejestrowany we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). Oceniany lek nie jest natomiast zarejestrowany w Unii Europejskiej. Jednocześnie, decyzjami Komisji Europejskiej nr EU/3/14/1399 z dnia 16 grudnia 2014 roku oraz nr EU/3/15/1510 z dnia 19 czerwca 2015 roku, produkt leczniczy Radicut (edaravonum) został wpisany na listę leków sierocych we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne.</p> <p>Stwardnienie boczne zanikowe jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, o nieznanym etiologii i patogenezie prowadzącą do uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego. Zapadalność, czyli liczba nowych zachorowań, w ciągu roku wynosi od 4-6 na 100 000 osób. W populacji polskiej można zatem ocenić liczbę chorych na około 2-3 tysiące.</p> <p>Jedyną obecnie rekomendowaną interwencją w ramach farmakoterapii neuroprotektynowej (modyfikującej przebieg choroby) w ALS to riluzol, lek o udokumentowanej skuteczności w spowalnianiu progresji tej choroby (NICE 2016, EFNS 2012, AAN 2009, EALSCWG 2007, HAS 2005). Należy jednak zauważyć, że ze względu na datę rejestracji przez FDA w odnalezionych dokumentach nie ma zaleceń odnoszących się do wnioskowanej technologii.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 6 badań klinicznych II i III fazy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic na korzyść wnioskowanej technologii dla odsetka zgonów lub określonych stanów progresji choroby. Znamienych statystycznie różnic nie odnotowano także dla pozostałych, drugorzędowych punktów końcowych, tj. % FVC, zmodyfikowanej skali Norrisa, siły uścisku, siły szczypania i ALSQ40.</p> <p>Dodatkowo z analizy klinicznej wynikają różne ograniczenia jak: badania przeprowadzono tylko w populacji azjatyckiej, miały relatywnie krótkie okresy obserwacji i dotyczyły pacjentów, którzy byli na wczesnym etapie ALS. Wnioskowanie na temat długoterminowego efektu terapeutycznego edaravonum było mocno ograniczone, ponieważ badanie było kontrolowane tylko przez 6 cykli, brak także badań porównujących riluzol z edaravonum, brak danych na temat długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa i compliance podawania edaravonum we wlewie dożylnym.</p> <p>Szacunkowy koszt rocznej terapii dla pacjenta może wynosić 108 892,08 zł. Przy założeniu, że roczna liczebność populacji z ALS wynosi 584 pacjentów (na podstawie opinii eksperckich) roczny koszt refundacji produktu leczniczego Radicut wynosi ok. 63,59 mln zł. Ze względu na brak danych na temat ceny preparatu Radicut w ramach importu docelowego, powyższe oszacowania są obarczone znaczną niepewnością. Opinie ekspertów były negatywne, a Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii stwierdziła, że nie ma żadnych danych, że Radicut leczy chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym, dane dotyczące leczenia są niewystarczające i w chwili obecnej nie ma podstaw, żeby koszty terapii były pokrywane z funduszy publicznych.</p> <p>Podsumowując, brak jest dowodów skuteczności klinicznej leku Radicut (edaravonum) we wnioskowanym wskazaniu oraz pełnej długoterminowej analizy bezpieczeństwa, niepewne są oszacowania wpływu leku Radicut na budżet – szacowany roczny koszt przekraczający 63 mln złotych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 80/2017 z dnia 1.12.2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum), roztwór do wstrzykiwań á 30 mg / 20 ml we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie nie uzasadniają wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Radicut (edaravonum) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne (ALS).</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa edaravonum (EDA) oparto na 4 badaniach RCT porównujących EDA z placebo (PLC). Przeprowadzono analizę wszystkich zrandomizowanych pacjentów (FAS: %FVC \geq70%, pewne lub prawdopodobne lub prawdopodobne, poparte laboratoryjnie ALS wg EI Escorial, okres choroby \leq3lat) oraz analizy w dwóch wyodrębnionych subpopulacjach, tj. EESP - oczekiwana pod względem skuteczności subpopulacja pacjentów z ALS, która przed leczeniem miała natężoną pojemność życiową \geq80% i wynik \geq2 punkty w każdej z domen skali ALSFRS-R oraz dpEESP2y – stanowiąca podgrupę kohorty EESP z „określonym ALS” lub „prawdopodobnym ALS” według kryteriów diagnostycznych EI Escorial/ Airlie House z okresem choroby \leq2 lat. Różnice istotne statystycznie na korzyść EDA raportowano w zakresie punktów końcowych dotyczących zmiany w skali ALSFRS-R, zmiany w skali Norrisa, %FVC, jakości życia (ALSAQ40) w subpopulacjach EESP i</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>dpEESP2y. Natomiast w przypadku pełnej analizy FAS nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami EDA i PLC. Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic istotnych statystycznie oraz zbliżoną liczbę działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i zgonów w grupie EDA oraz w grupie PLC.</p> <p>W przypadku pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią ALS, tj. u pacjentów z trzecim stopniem ALS zgodnie z japońską klasyfikacją nasilenia ALS (JASC, Japan ALS Severity Classification) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EDA i PLC zarówno w zakresie oceny skuteczności jak i bezpieczeństwa.</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić ograniczenia analizy klinicznej, które wynikają z charakterystyki włączonych badań. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na podstawie badań przeprowadzonych tylko w populacji azjatyckiej. Ponadto badania miały krótkie okresy obserwacji i dotyczyły pacjentów, którzy byli na wczesnym etapie ALS. Wnioskowanie na temat długoterminowego efektu terapeutycznego EDA było ograniczone z uwagi na fakt, iż oceniano go tylko przez 6 pierwszych cykli leczenia. Należy także wskazać na brak badań porównujących edaravonum z riluzolem.</p> <p>Przeprowadzone oszacowania wskazują, że koszt rocznej terapii 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) może wynosić 108 892,08 PLN. Uwzględniając liczbę wszystkich pacjentów, którzy mogliby być leczeni z zastosowaniem ocenianej technologii (ok. 584 osoby), roczny koszt refundacji produktu Radicut może wynosić ok. 63,59 mln PLN. Z kolei koszt dla pacjenta byłby równy opłacie ryczałtowej dla świadczeniobiorcy i wyniósłby 3,20 PLN za 1 opakowanie pod warunkiem uzyskania zgody na refundację produktów, a w skali roku wyniósłby ok. 86,40 PLN. Z perspektywy pacjenta istotny będzie również koszt podania dożylnego ocenianej technologii.</p> <p>Aktualne wytyczne w ramach farmakoterapii neuroprotektynowej/modyfikującej przebieg choroby jako opcję terapeutyczną wskazują jedynie riluzol. Jednak należy zaznaczyć, że większość odnalezionych rekomendacji klinicznych została opublikowana przed datą rejestracji leku Radicut (edaravone) przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). Produkt leczniczy Radicut (edaravone) nie jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych właściwe zastosowanie wnioskowanej technologii będzie zależę od prawidłowej diagnozy ALS, a lek nie powinien być podawany pacjentom z zaawansowaną postacią choroby, tylko u chorych w początkowym okresie choroby lub/i w wyselekcjonowanej grupie pacjentów spełniających określone kryteria (FVC \geq80%, rozpoznanie pewnego lub prawdopodobnego ALS wg kryteriów El Escorial/Airlie House, z punktacją \geq2 dla każdej ocenianej domeny skali ALSFRS-R). Ponadto eksperci podkreślili, że terapia z zastosowaniem preparatu jest kosztowna, przy czym znaczny odsetek pacjentów słabo reaguje na leczenie. Chorzy z zaawansowaną postacią choroby stanowią subpopulację ALS, która, wg ekspertów, prawdopodobnie nie skorzysta z ocenianej technologii.</p>
Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 178/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za nieuzasadnione wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy) we wskazaniach: porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny; stwardnienie zanikowe boczne; brak lub opóźniony rozwój mowy; opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych; autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy; Zespół Potocki-Lupski; brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia; Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Brak jest dowodów na temat skuteczności tego środka, opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, uzyskanych w badaniach naukowych przeprowadzonych zgodnie z aktualnymi standardami. Lek ten nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej i USA.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 112/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgod na refundację produktu leczniczego Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy), tabletki á 250 mg we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mózgowie porażenie dziecięce, postać mózdkowa, brak rozwoju mowy, niedosłuch obustronny; – stwardnienie zanikowe boczne; – brak lub opóźniony rozwój mowy; – opóźniony rozwój psychoruchowy, głównie mowy i funkcji poznawczych; – autyzm dziecięcy, opóźniony rozwój psycho-ruchowy, znaczne opóźnienie mowy; – Zespół Potocki-Lupski; – brak rozwoju mowy czynnej oraz pełnego rozumienia; – Zespół łamliwego chromosomu X – brak rozwoju mowy; <p>przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów skuteczności przedmiotowego produktu leczniczego, opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, uzyskanych w badaniach naukowych przeprowadzonych zgodnie z aktualnymi standardami, ani nie są dostępne żadne wytyczne kliniczne zalecające stosowanie kwasu gamma-aminomasłowego w omawianych wskazaniach. Do ocenianej technologii nie odnieśli się również polscy eksperci. Produkt leczniczy Gammalon nie jest ponadto zarejestrowany w Unii Europejskiej i USA.</p> <p>Mając powyższe na uwadze, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych nie jest zasadne.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego dotycząca produktu leczniczego Rozebalamin

Lp.	Pytania kwestionariusza		dr n. med. Monika Ostrowska Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Św. Jana Pawła II
1.	Epidemiologia	Obecna liczba chorych w Polsce	2000 - 3000
		Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 800
		Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego	0
	Źródło		Szacunki własne
2.	Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	Zmniejszenie spadku w skali ALSFRS-R
		Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	-
3.	Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu		<ul style="list-style-type: none"> Ryluzol (odsetek pacjentów stosujących: ok. 90%) Tofersen (odsetek pacjentów stosujących: 0,4%?)
	Źródło		Van Damme et al. Eur J Neurol. 2024
4.	Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?		Tofersen nie jest objęty refundacją.
5.	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		<ol style="list-style-type: none"> Stworzenie wielospecjalistycznych ośrodków dedykowanych opiece nad chorymi na stwardnienie zanikowe boczne. Lepsza dostępność do poradni genetycznych, aby móc zlecać badania genetyczne na wczesnym etapie choroby oraz objąć chorych i rodziny poradnictwem genetycznym. Refundacja tofersenu dla chorych na stwardnienie zanikowe boczne spowodowane mutacją genu SOD-1.
6.	Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu leczniczego Rozebalamin (mecobalamin) w omawianym wskazaniu?		Nie potrafię wskazać takich możliwości.
7.	Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		Nie. Nie ma na to danych.
8.	Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		W chwili obecnej nie ma jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczność leczenia lekiem mecobalamin u chorych na stwardnienie zanikowe boczne.
9.	Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		Jak w punkcie 8. Mecobalamin nie znalazł się w zaleceniach postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym opracowywanych przez międzynarodowe towarzystwa naukowe, jak EAN (European Academy of Neurology).
10.	Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które		Van Damme et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD Eur J Neurol. 2024

Lp.	Pytania kwestionariusza	dr n. med. Monika Ostrowska Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Św. Jana Pawła II
	powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	
11.	W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia stwardnienia zanikowego bocznego znajduje się oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	<i>Jak w punktach 8 i 9. Nie ma obecnie zaleceń aby stosować ten lek u chorych na stwardnienie zanikowe boczne.</i>
12.	Jaki jest schemat dawkowania i średni czas stosowania ocenianej technologii u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym w praktyce klinicznej?	<i>W badaniu klinicznym (Oki R et al., JAMA Neurol 2022) lek był podawany domięśniowo w dawce 50 mg 2x w tygodniu przez 16 tygodni.</i>
13.	Inne uwagi	-

6. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://ptneuro.pl/>);
 - NEUROEDU.PL – serwis edukacyjny PTN (<https://neuroedu.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- światowe:
 - Guidelines International Network (GIN) (<http://www.g-i-n.net/>);
 - Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease (<http://www.wfnals.org/>).
- inne (krajowe):
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://guidance.nice.org.uk>);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk>);
 - Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC) (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC) (<https://kce.fgov.be/>);
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.ahrq.gov);
 - American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie wyżej wymienionych źródeł przeprowadzono w dniu 13.01.2025 r., przy wykorzystaniu zapytań: „amyotrophic lateral sclerosis” oraz „ALS” / „SLA”, z zawężeniem do publikacji w języku polskim lub angielskim.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 8 dokumentów rekomendacji wytycznych, w tym 3 ogólnoeuropejskie oraz 5 krajowych.

Należy podkreślić, że w ramach wytycznych ogólnoeuropejskich opisano wyłącznie najnowszy dokument wytycznych (ERN EURO-NMD 2024), który stanowi aktualizację poprzednich (EFNS 2012, EALSC 2007).

Ponadto, w ramach wytycznych krajowych poza dokumentami pochodzącymi z krajów Europy oraz Ameryki Północnej, zdecydowano również o włączeniu wytycznych japońskich ze względu na krajową rejestrację produktu leczniczego Rozebalamin w tym kraju.

Najważniejsze informacje dotyczące postępowania farmakologicznego w SLA zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd zaleceń postępowania farmakologicznego w SLA wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
europejskie	
EAN ERN EURO-NMD 2024 (Europa)	<p>Wytyczne Europejskiej Akademii Neurologii (EAN) dotyczące postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym, opracowane we współpracy z Europejską siecią referencyjną ds. chorób nerwowomięśniowych (ERN EURO-NMD)</p> <p><u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Riluzol <ul style="list-style-type: none"> ○ Wszystkim pacjentom z SLA należy dożywnotnie podawać riluzol od momentu rozpoznania choroby.[++] ○ W razie zaobserwowania działań niepożądanych należy rozważyć zmniejszenie dawki i dokonać ponownej oceny. [+] ○ Jeśli działania niepożądane utrzymują się, należy rozważyć odstawienie riluzolu. [+] <p><u>Uwagi</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Zalecana dawka: 50 mg dwa razy dziennie (BID). Pacjenci mogą mieć odmienne preferencje co do postaci doustnej, płynnej lub innej. W poszczególnych krajach niektóre postacie farmaceutyczne riluzolu mogą nie być dostępne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edarawon <ul style="list-style-type: none"> ○ W oparciu o dostępne dowody obecnie nie zaleca się stosowania dożylnego lub doustnego edarawonu poza badaniami klinicznymi. [– –]* • Terapie komórkowe <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak zaleceń co do stosowania terapii komórkowych poza badaniami klinicznymi do momentu uzyskania pozytywnych danych z badań III fazy. [– –]* • AMX0035 (fenylomaślan sodu + taurursodiol) <ul style="list-style-type: none"> ○ W oparciu o dostępne dowody nie zaleca się obecnie stosowania AMX0035 poza badaniami klinicznymi, do momentu udostępnienia danych z badania III fazy. [– –]* • Tofersen <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów z postępującym SLA związanym z obecnością patogennych mutacji genu kodującego białko dysmutazę nadadtlenkową 1 (SOD1) tofersen należy stosować jako leczenie pierwszego rzutu. [++] ○ Należy uświadomić pacjenta, że leczenie to może wiązać się z ciężkimi działaniami niepożądanymi. [++] <p><u>Uwagi</u> Tofersen może nie być dostępny we wszystkich krajach. U pacjentów z powolną progresją omówić bilans potencjalnych korzyści i zagrożeń. Lek podaje się dooponowo, dlatego należy omówić z pacjentem obciążenia związane z leczeniem.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> [++] Silna rekomendacja pozytywna – U większości pacjentów korzyści przewyższają zagrożenia. Oznacza to, że wszyscy lub niemal wszyscy pacjenci będą chcieli skorzystać i uzyskają korzyści z zalecanej interwencji. [+] Słaba rekomendacja pozytywna – To, że korzyści przewyższają zagrożenia, jest mniej oczywiste. Wielu pacjentów nadal odniosłoby korzyści z zalecanej interwencji i preferowałoby jej zastosowanie, ale mogą występować większe różnice indywidualne. [-] Słaba rekomendacja negatywna – To, że zagrożenia przewyższają korzyści, jest mniej oczywiste. Wielu pacjentów nie odniosłoby korzyści z interwencji i nie zdecydowałoby się na nią, ale mogą występować większe różnice indywidualne. [– –] Silna rekomendacja negatywna – U większości pacjentów zagrożenia przewyższają korzyści. Oznacza to, że wszyscy lub niemal wszyscy pacjenci nie zdecydują się na interwencję i nie uzyskają z niej żadnych korzyści.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy wytycznych zgłosili konflikt interesów.</p>
krajowe	
<p>Urushitani 2024 / JSN 2023 (Japonia)</p>	<p><u>Anglojęzyczne podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczące postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym Japońskiego Towarzystwa Neurologicznego (JSN) z 2023 r.</u></p> <p><u>Leczenie pacjentów z SLA (konsensus ekspertów)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Riluzol <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się stosowanie riluzolu pod pewnymi warunkami (GRADE 2B). Należy poinformować pacjentów i ich rodziny, że pomimo wysokiego poziomu dowodów, riluzol ma ograniczoną skuteczność w wydłużaniu przeżycia bez TIV. Dodatkowo, dowody dotyczące opóźnienia pogorszenia stanu funkcjonalnego są ograniczone. Częste działania niepożądane obejmują zawroty głowy, nudności i niepokój. Przeciwwskazaniem do stosowania riluzolu są ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem ciężkich działań niepożądanych tj. zaburzenia czynności wątroby oraz śródmiąższowe zapalenie płuc. • Edarawon <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się stosowanie edarawonu pod pewnymi warunkami (GRADE 2B). Choć istnieją ograniczone dowody na opóźnienie pogorszenia stanu funkcjonalnego, brakuje dowodów na skuteczność edarawonu w wydłużeniu przeżycia. Przeciwwskazaniem do stosowania leczenia jest ciężka dysfunkcja nerek. Należy monitorować poziom cystatyny C w surowicy w celu oceny czynności nerek, ponieważ kinaza kreatynowa może być niedoszacowana z powodu zaniku mięśni. Zaburzenia czynności nerek i wątroby powinny być monitorowane jako działanie niepożądane. <p><u>Sila rekomendacji:</u> GRADE 2B: 2 – Słabe zalecenie dotyczące stosowania interwencji; B – Panel jest w umiarkowanym stopniu pewny oszacowania efektu na poparcie rekomendacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów wytycznych zgłosiło konflikt interesów.</p>
<p>Petri 2023 / GSN 2021 (Niemcy)</p>	<p><u>Anglojęzyczne podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących chorób neuronu ruchowego (MND) Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego (GSN) z 2021 r. (Motoneuronerkrankungen; poziom wytycznych: S1; data obowiązywania: 12.08.2026 r.)</u></p> <p><u>Farmakoterapia modyfikująca przebieg choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Riluzol

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> o Wszyscy pacjenci z SLA powinni być leczeni riluzolem w dawce 50 mg BID, poziom transaminaz powinien być regularnie monitorowany. <p>Jak dotąd (2021 r.) wyłącznie riluzol został zatwierdzony w Europie jako lek modyfikujący przebieg choroby w SLA. Wykazano, że znacząco zwiększa przeżycie bez tracheostomii po 12 miesiącach. Zbiorcze dane z rejestrów klinicznych wykazały wzrost przeżycia do 10 miesięcy. Porównanie różnych dawek wykazało najlepszą skuteczność przy równoczesnej najlepszej tolerancji dla dawki 100 mg/dzień. Lek jest dostępny w postaci tabletek lub zawiesiny i jest ogólnie dobrze tolerowany, jednak może prowadzić do znacznego wzrostu poziomu enzymów wątrobowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edarawon <ul style="list-style-type: none"> o Obecnie nie można podać ogólnych zaleceń dotyczących edarawonu. Edarawon został dotychczas zatwierdzony do leczenia SLA w USA, Kanadzie, Korei Południowej i Szwajcarii. Badanie z randomizacją kontrolowane placebo nie wykazało skuteczności w mieszanej (mixed) populacji pacjentów z SLA. Późniejsze badanie z kryteriami włączenia opartymi na analizach post-hoc wykazało znaczące opóźnienie pogorszenia stanu funkcjonalnego (w skali ALSFRS-R) u wybranych pacjentów, jednak wciąż brakuje danych dotyczących przeżycia. Obecnie trwają badania fazy 3 z doustną formą edarawonu, a także innymi eksperymentalnymi metodami leczenia. • Pacjentom należy zaoferować możliwość udziału w badaniach klinicznych w wyspecjalizowanych klinikach MND. <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy wytycznych zgłosili konflikt interesów.</p>
<p>ALS SoC 2020 (Kanada)</p>	<p><i>Kanadyjskie zalecenia dotyczące najlepszych praktyk w postępowaniu w stwardnieniu zanikowym bocznym</i></p> <p><u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapie modyfikujące przebieg choroby powinny być przepisywane przez klinicystów z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z SLA (EC). • Riluzol <ul style="list-style-type: none"> o Riluzol wykazał skuteczność w poprawie przeżycia pacjentów z SLA (poziom A). o Istnieją dowody na to, że riluzol wydłuża przeżycie - mediana wynosząca 3 miesiące (poziom A). o Podawanie riluzolu należy rozpocząć wkrótce po rozpoznaniu SLA (EC). o Ważne jest regularne monitorowanie potencjalnych działań niepożądanych riluzolu (EC). o Nie ma wystarczających dowodów sugerujących, że riluzol traci skuteczność kliniczną wraz z postępem choroby, w tym rozwojem niewydolności oddechowej (EC). • Edarawon <ul style="list-style-type: none"> o W wybranej grupie pacjentów wykazano, że edarawon podawany dożylnie opóźnia pogorszenia stanu funkcjonalnego (w skali ALSFRS-R) w porównaniu z placebo podawanym dożylnie przez okres 6 miesięcy (poziom B). (Wykazano korzyści ze stosowania edarawonu: czas trwania choroby < 2 lata, FVC > 80%, wyniki ALSFRS-R > 2 i stałe pogorszenie stanu funkcjonalnego (ALSFRS-R) w okresie 3 miesięcy). o Nie wykazano korzyści z zastosowania dożylnego edarawonu na innych etapach choroby SLA (EC). o Podobnie jak w przypadku innych terapii, przed rozpoczęciem dożylnego podawania edarawonu należy dokładnie rozważyć i omówić indywidualne cele, ryzyko i korzyści (EC). • Lekarzy zachęca się do prowadzenia otwartego dialogu z pacjentami na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści związanych z niezatwierdzonymi terapiami (EC). <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>Poziom A – co najmniej 2 spójne badania klasy I</i> <i>Poziom B – co najmniej 1 badanie klasy I lub 2 spójne badania klasy II</i> <i>Poziom C – co najmniej 1 badanie klasy II lub 2 spójne badania klasy III</i> EC – Konsensus kanadyjskich ekspertów klinicznych w dziedzinie stwardnienia zanikowego bocznego w przypadku braku dowodów spełniających kryteria poziomów od A do C.</p> <p><u>Kryteria badań:</u></p> <p><i>Klasa I:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (RCT) w reprezentatywnej populacji; • Zastosowano maskowanie lub dokonano obiektywnej oceny wyników; • Przedstawione zostały istotne cechy charakterystyk wyjściowych, które są równoważne (zbliżone) między grupami leczenia lub dokonano odpowiedniej korekty statystycznej dla różnic; • Wymagane również: <ol style="list-style-type: none"> a) ukrycie kodu alokacji, b) jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe, c) jasno określone kryteria wykluczenia i włączenia, d) adekwatny określony poziom rezygnacji z udziału w badaniu oraz odpowiednio określony (niski) poziom pacjentów, którzy zmieniają grupę badania (crossover) w celu minimalizacji ryzyka błęd; <p><i>Klasa II:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie kohortowe spełniające kryteria a-d (patrz klasa I) lub RCT, które nie spełnia 1 lub 2 kryteriów b-d (patrz klasa I); • Przedstawione zostały istotne cechy charakterystyk wyjściowych, które są równoważne (zbliżone) między grupami leczenia lub dokonano odpowiedniej korekty statystycznej dla różnic; • Zastosowano maskowanie lub dokonano obiektywnej oceny wyników; <p><i>Klasa III:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania kontrolowane (w tym: badania z odpowiednio zdefiniowaną grupą historyczną (natural history controls) lub pacjenci, którzy sami dla siebie stanowią kontrolę);

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> Opis kluczowych czynników zakłócających (różnic pomiędzy grupami), które mogą mieć wpływ na wyniki; Ocena wyników zamaskowana, obiektywna lub przeprowadzona przez osobę niebędącą członkiem zespołu terapeutycznego. <p><i>Konflikt interesów: autorzy wytycznych zgłosili konflikt interesów.</i></p>
<p>NICE 2016/2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Zalecenia oceny i postępowania dotyczące chorób neuronu ruchowego National Institute for Health and Care Excellence (opublikowano: 2016 r.; zaktualizowano: 2019 r.)</p> <p><u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Riluzol jest zalecany jako opcja w wytycznych NICE dotyczących oceny technologii dla osób ze stwardnieniem zanikowym bocznym (odniesienie do wytycznych TA20 z 2001 r. dotyczących stosowania riluzolu (Rilutek) w leczeniu MND). <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy wytycznych zgłosili konflikt interesów.</i></p>
<p>AAN 2009 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN) dotyczące opieki nad pacjentem ze stwardnieniem zanikowym bocznym w zakresie terapii lekowych, żywieniowych i oddechowych (przegląd oparty na dowodach). Raport Podkomisji Standardów Jakości Amerykańskiej Akademii Neurologii</p> <p><u>Spowolnienie procesu chorobowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Riluzol powinien być stosowany w celu spowolnienia progresji SLA (poziom A); Obecnie nie ma wystarczających danych, aby uznać/odrzuć węglan litu jako terapię SLA (poziom U); <p><u>Witaminy i suplementy diety</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kreatyna w dawce 5-10 g/dzień nie powinna być podawana w ramach terapii SLA, ze względu na brak skuteczności w spowalnianiu progresji choroby (poziom A). Wysokie dawki witaminy E nie powinny być rozważane w leczeniu SLA (poziom B), natomiast niejednoznaczne dowody dotyczące niskich dawek witaminy E nie umożliwiają wydania zaleceń (poziom U). <p><i>Sila rekomendacji: klasyfikacja rekomendacji według AAN**</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy wytycznych zgłosili konflikt interesów. AAN ogranicza udział autorów z istotnymi konfliktami interesów.</i></p>

ALSFRS-R – skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Bocznego, służąca do oceny nasilenia objawów SLA w tym funkcji oddechowych (ang. *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*); 0-48 pkt, niższa ocena punktowa wskazuje na większe nasilenie objawów; ALS SoC – Kanadyjskie Stowarzyszenie Stwardnienia Zanikowego Bocznego (ang. *ALS Society of Canada*); BID – dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); GSN – Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (ang. *German Society of Neurology*); JSN – Japońskie Towarzystwo Neurologiczne (ang. *Japanese Society of Neurology*), MND – choroby neuronu ruchowego (ang. *motor neuron diseases*); TIV – wentylacja inwazyjna przez trecheostomię;

*Rekomendacja tymczasowa. Po opublikowaniu wyników badania III fazy nastąpi przegląd dostępnych dowodów naukowych i aktualizacja zaleceń.

**Przedstawiono jako załącznik do publikacji: Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1218-26. (data dostępu: 16.01.2025 r.)

Wszystkie analizowane wytyczne klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie riluzolu jako terapię spowalniającą progresję choroby. Ponadto, najnowsze wytyczne ogólnoeuropejskie (EAN ERN EURO-NMD 2024) zalecają stosowanie tofersenu jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z postępującym SLA związanym z obecnością patogennych mutacji genu kodującego białko dysmutazę ponadtlenkową 1 (SOD1).

Niektóre z krajowych wytycznych dopuszczają możliwość stosowania edarawonu: pod pewnymi warunkami (Japonia; podkreślając brak dowodów na skuteczność leczenia w wydłużeniu przeżycia oraz konieczność monitorowania pacjentów pod kątem zaburzeń czynności nerek i wątroby) lub w wybranej grupie pacjentów (Kanada; czas trwania choroby < 2 lata, FVC > 80%, wyniki ALSFRS-R > 2 i stałe pogorszenie stanu funkcjonalnego (ALSFRS-R) w okresie 3 miesięcy). Równocześnie ogólnoeuropejskie wytyczne nie zalecają stosowania dożylnego lub doustnego edarawonu poza badaniami klinicznymi w oparciu o aktualne dowody.

Zgodnie z zaleceniami ogólnoeuropejskimi, aktualnie nie zaleca się również terapii komórkowych oraz AMX0035 (fenylomaślan sodu + taurursodiol).

Wytyczne amerykańskie (AAN 2009) jako jedyne odnoszą się do zastosowania witamin/suplementów diety w leczeniu SLA – nie zalecają stosowania kreatyny, jak również wysokich dawek witaminy E.

Żadne z analizowanych wytycznych klinicznych nie odnoszą się do mekobalaminy jako farmakoterapii w SLA.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rozebalamin (mekobalamina) w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.msac.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 17.01.2025 r. z wykorzystaniem słów kluczowych: *Rozebalamin*, *mecobalamina* oraz *methylcobalamina*, nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Rozebalamin we wnioskowanym wskazaniu.

8. Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie dostępne wytyczne postępowania klinicznego wskazują, że we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne rekomendowane jest stosowanie jako terapii modyfikujących przebieg choroby (spowolnienie procesu chorobowego):

- riluzolu (zgodnie we wszystkich wytycznych);
- tofersenu jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z postępującym SLA związanym z obecnością patogennych mutacji SOD1 (wytyczne ogólnoeuropejskie EAN ERN EURO-NMD 2024);

Dodatkowo w 2 dokumentach wytycznych krajowych (japońskich oraz kanadyjskich) zaleca się stosowanie edarawonu pod pewnymi warunkami lub w wybranej grupie pacjentów, jednak należy podkreślić, że równocześnie ogólnoeuropejskie wytyczne w oparciu o aktualne dowody nie zalecają stosowania tego leku w postaci dożylniej lub doustnej poza badaniami klinicznymi.

Zgodnie z opinią Eksperta, technologie aktualnie stosowane w SLA obejmują: riluzol (stosowany u ok. 90% chorych) oraz tofersen (stosowany u ok. 0,4% chorych).

Obecnie, na terenie Unii Europejskiej dopuszczenie do obrotu (EMA) we wnioskowanym wskazaniu posiadają następujące produkty lecznicze zawierające substancje czynne:

- riluzol (Rilutek oraz Riluzole Zentiva);
- tofersen (Qalsody).

Dla substancji czynnej edarawonu zidentyfikowano produkt leczniczy Radicava, dla którego wycofano wniosek o dopuszczenie do obrotu (24 maja 2019 r., EMA).

Dodatkowo, we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne, EMA wydała decyzję o odmowie/wycofaniu pozwolenia na dopuszczeniu do obrotu dla następujących produktów:

- masytynib: Alsitek, Masitinib AB Science;
- fenylomaślan sodu / ursodeoksykołtauryna: Albrioza;
- dekstrometorfan / chinidyna: Nuedexta.

Tabela 7. Mechanizm działania oraz wskazanie do stosowania leków, dla których EMA wydała decyzję o odmowie/wycofaniu pozwolenia/wniosku na dopuszczeniu do obrotu.

Substancja czynna [źródło]	Mechanizm działania	Wskazanie do stosowania
edarawon [Withdrawal Radicava]	Mechanizm działania leku nie jest do końca poznany, przypuszcza się, że neutralizuje on cząsteczki zawierające tlen – wolne rodniki, odpowiedzialne za uszkodzenie nerwów u pacjentów z ALS	Pacjenci z SLA; stosowany w celu spowolnienia postępu choroby u pacjentów mogących nadal prowadzić normalną aktywność.
masytynib [Refusal Masitinib AB Science]	Substancja czynna jest inhibitorem kinazy białkowej. Oznacza to, że blokuje określone enzymy znane jako kinazy białkowe, wpływając na aktywność niektórych komórek układu odpornościowego. Oczekuje się, że blokując te enzymy, masytynib zmniejszy stan zapalny i ochroni komórki nerwowe przed uszkodzeniem, spowalniając w ten sposób pogarszanie się objawów ALS.	Dorośli pacjenci z SLA; do stosowania w kombinacji z riluzolem
fenylomaślan sodu / ursodeoksykołtauryna [Refusal Albrioza]	Mechanizm działania leku nie jest do końca poznany, jednak oczekuje się, że dwie substancje czynne (fenylomaślan sodu i ursodeoksykołtauryna), zmniejszą uszkodzenia komórek nerwowych i zapobiegą ich obumieraniu, co miałyby przyczynić się do utrzymania prawidłowej funkcji mięśni oraz spowolnić postęp choroby.	Dorośli pacjenci z SLA
dekstrometorfan / chinidyna [ChPL Nuedexta]	Nie jest znany dokładny mechanizm, za pośrednictwem którego dekstrometorfan wykazuje działanie lecznicze u pacjentów z nietrzymaniem afektu. Chinidyna podwyższa osoczowe stężenie dekstrometofanu poprzez kompetencyjne hamowanie aktywności cytochromu P450 2D6 (CYP2D6), Produkt katalizatora głównego szlaku biotransformacji dekstrometofanu.	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 rozсіяnym.

Zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych (data dostępu: 17.01.2025 r.), na terenie Polski dopuszczone do obrotu są następujące produkty zawierające substancję czynną:

- riluzol: Rilutek, Riluzole Zentiva (CEN; na podstawie procedury centralnej) oraz Riluzole SUN (MRP; na podstawie procedury wzajemnego uznania) i Riluzol PMCS (DCP; na podstawie procedury zdecentralizowanej);
- tofersen: Qalsody (CEN).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.137) aktualnie we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne refundowany jest wyłącznie jeden produkt leczniczy Riluzol PMCS (riluzolum) w ramach wykazu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 8. Informacje dotyczące refundacji produktów we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
Riluzolum	Riluzol PMCS, tabl., 50 mg	56 tabl.	5909990928156	2024-01-01 (na 3 lata)	156,60	166,0	181,04	183,62	ryczałt	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jako opcje leczenia SLA należy rozważyć riluzol oraz tofersen w bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów (z postępującym SLA związanym z obecnością patogennych mutacji SOD1; podawany dooponowo, przez nakłucie łądźwiowe). Natomiast uwzględniając status refundacyjny i praktykę kliniczną we wnioskowanym wskazaniu, jako komparator dla ocenianej interwencji należy uznać riluzol.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania leku Rozebalamin (mekobalamina) we wskazaniu: stwierdzenie zanikowe boczne przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.01.2025 r. z wykorzystaniem strategii opisanych w załączniku 13.1. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji i interwencji. Strategii wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatora, punktów końcowych oraz typu badań. Zastosowano filtr wyszukiwania dotyczący języka publikacji (angielski, polski).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Populacja pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym
Interwencja	Rozebalamin (mekobalamina)*
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem
Typ badań	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania kliniczne o najwyższym poziomie wiarygodności
Inne	Badania opublikowane w języku polskim i angielskim, publikacje pełnotekstowe

*Nie zawężono wyszukiwania do konkretnej dawki leku; W Japonii lek posiada rejestrację w dawce 50mg/dobę (2 razy w tygodniu)

9.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące mekobalaminę z placebo (Oki 2022, Kaji 2019) i 1 badanie porównujące dawkę mekobalaminy 25 mg z dawką 0,5 mg (Kaji 1998).

Należy podkreślić, że zgodnie z informacją producenta produktu leczniczego Rozebalamin, zalecana do stosowania w Japonii dawka to 50 mg dwa razy w tygodniu. Badania Oki 2022 oraz Kaji 2019 uwzględniają ww. dawkę, natomiast badanie Kaji 1998 obejmuje wyłącznie dawki 25 mg oraz 0,5 mg w innym schemacie dawkowania (codziennie, przez 14 dni), nie dostarczając tym samym informacji o efektywności klinicznej dawki zalecanej.

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
JETALS (the Japan Early-Stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS) (Oki 2022, NCT03548311) <u>Źródło finansowania:</u> Grant the Japan Agency for Medical Research and Development oraz Grants-in-Aid from the Research Committee of CNS	Typ: badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, faza III Liczba ośrodków: 25 ośrodków w Japonii Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: tak Okres badania: 17/10/2017 – 30/09/2019 (faza przedłużona badania: do 03/2024 r.) Okres obserwacji: Po 12-tygodniowym okresie obserwacji uczestnicy zostali zakwalifikowani do 16-tygodniowego okresu leczenia i poddani randomizacji Interwencja:	Pacjenci ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA) Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie rodzinnej lub sporadycznej postaci SLA; wiek ≥ 20 lat; leczenie ambulatoryjne; chorzy odpowiadający określonym prawdopodobnym lub potwierdzonym laboratoryjnie kategoriom, wg zaktualizowanych kryteriów Awaji czas od wystąpienia objawów do włączenia do badania nie dłuższy niż rok stopień 1 lub 2 wg japońskiej 5-stopniowej klasyfikacji ciężkości choroby (stopień 5 – najcięższa postać) 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku wg skali ALSFRS-R w 16 tyg. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia zdarzenia (24-godzinne nieinwazyjne wspomaganie oddychania, inwazyjne wsparcie oddychania lub zgon); zmiana FVC; stężenie homocysteiny w osoczu; wynik manualnego testu mięśniowego;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Degenerative Diseases, Research on Policy Planning, and Evaluation for Rare and Intractable Diseases, Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants, the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan; Eisai Co Ltd (nieodpłatne dostarczenie leku i placebo)</i></p>	<p>Metylokobalamina (MCB), 50 mg, 2 razy w tygodniu, przez 16 tygodni</p> <p>Zawartość fiołki rozpuszczano w 2,2 ml soli fizjologicznej a następnie podawano domięśniowo w okolice 2 spośród następujących mięśni: udo, pośladek, mięsień naramienny (łącznie 4 ml)</p> <p>Komparator: Placebo (PLC)</p> <p>Leczenie dodatkowe: Podczas fazy zaślepionej badania dozwolone było równoczesne, stałe stosowanie riluzolu. Niedozwolone było stosowanie edarawonu przez okres 4 tyg. przed włączeniem do badania oraz podczas trwania badania</p> <p>Faza przedłużona badania: Pacjenci, którzy chcieli kontynuować leczenie MCB po 16. tyg., zostali włączeni do otwartej fazy przedłużonej badania.</p> <p>Liczba pacjentów: Łącznie: N=130 (randomizacja) MCB: n=65 PLC: n=65</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji zbliżonej do ITT (n=129 pacjentów; wykluczono 1 pacjenta z grupy placebo, z powodu zmiany pierwotnego rozpoznania).</p> <p><u>Faza przedłużona badania:</u> N=124 pacjentów</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 126 pacjentów ukończyło fazę zaślepioną badania; 4 pacjentów (po 2 w każdym ramieniu) wycofało zgodę na udział w badaniu 	<p>Pacjenci spełniający powyższe kryteria, którzy pozostali w opiece ambulatoryjnej i u których odnotowano zmniejszenie o 1 lub 2 punkty całkowitego wyniku punktowego wg ALSFRS-R podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji, zostali włączeni do 16-tyg. okresu leczenia.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> tracheostomia; nieinwazyjne wspomaganie oddychania; FVC ≤ 60%; POChP; objawy niedoboru wit. B₁₂; leczenie edarawonem w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania; zmiany związane ze stosowaniem riluzolu (rozpoczęcie leczenia, zmiana dawki lub przerwanie leczenia); zaburzenia funkcji poznawczych; ciężka; ciężkie zaburzenia układu oddechowego, choroby układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek; nowotwór złośliwy; uczestnictwo w innym badaniu w ciągu 12 tyg. przed włączeniem; wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> ocena siły chwytu prawej i lewej ręki; wynik w skali Norris'a; jakość życia – wynik kwestionariusza ALSAQ-40; bezpieczeństwo <p>Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w tyg. 0 i 12 w okresie obserwacji oraz w tyg. 4, 8 i 16 w okresie leczenia.</p>
<p>Kaji 2019 (NCT00444613)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eisai</p>	<p>Typ: badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, faza I/III</p> <p>Liczba ośrodków: 51 ośrodków w Japonii</p> <p>Randomizacja: tak, 1:1:1</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Okres badania: 12/2006 – 03/2014</p> <p>Okres obserwacji: Po 12-tygodniowym okresie obserwacji uczestnicy zostali zakwalifikowani do 182-tygodniowego okresu leczenia.</p> <p>Interwencja: MCB i.m. 25 mg 2x w tygodniu przez 182. tyg. MCB i.m. 50 mg 2x w tygodniu przez 182. tyg</p> <p>Komparator: Placebo (PLC)</p> <p>Leczenie dodatkowe: Pacjenci mogli kontynuować rozpoczętą przed badaniem terapię riluzolem, jednak nie dozwolone były zmiany w schemacie podawania lub rozpoczęcie nowej terapii. Edarawon nie był stosowany u żadnego z pacjentów.</p> <p>Liczba pacjentów (N=373): MCB 25 mg: N=124 (FAS=123)</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ambulatoryjni w wieku ≥20 lat; klinicznie pewne, klinicznie prawdopodobne lub klinicznie prawdopodobne - potwierdzone laboratoryjnie rozpoznanie ALS zgodnie ze zmienionymi kryteriami El Escorial (kryteria Airlie House); czas od wystąpienia objawów ≤3 lata; stopień 1 lub 2 japońskiej klasyfikacji nasilenia SLA (wyniki w zakresie od 1 do 5: 1 – brak trudności w codziennym życiu i pracy; 2 – zdolność do samodzielnego życia lub pracy; 3 – konieczność pomocy w życiu codziennym ze względu na niezdolność do kierowania życiem społecznym; 4 – konieczność stałej pomocy we wszystkich aspektach życia codziennego; 5 – „przykucie” do łóżka i konieczność systemu wspomaganie życia); pogorszenie punktacji o 1-3 pkt w skali ALSFRS-R w ciągu 12-tyg. obserwacji wstępnej. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia (zgonu lub konieczności inwazyjnego lub nieinwazyjnego wsparcia oddychania ≥22 godzin/dzień z powodu progresji SLA) oraz zmiana w skali ALSFRS-R (Revised ALS Functional Rating Scale) do 182 tyg. <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> siła mięśniowa oceniana za pomocą manualnego testu mięśniowego (Medical Research Council Scale), stan sprawności fizycznej mierzony za pomocą Skali Norris'a, zmiana w FVC%, siła uścisku, jakość życia oceniana za pomocą Kwestionariusza Oceny ALS-40, <p>W badaniu oceniano również bezpieczeństwo stosowania leków na podstawie</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>MCB 50 mg: N=125 (FAS=123) PLC: N=124 (FAS=123)</p> <p>Ocena skuteczności przeprowadzona w populacji pacjentów (<i>full analysis set</i>, FAS), którzy otrzymali MCB i dostępne były dla nich możliwe do oceny dane dot. głównego punktu końcowego.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie z badania utracono 113 spośród 373 pacjentów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie MCB 25 mg utracono 36 chorych, w tym: 16 z powodu odmowy udziału w badaniu, 4 z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 z powodu przerwania stosowania MCB przez ≥ 29 dni, 2 z powodu rozpoczęcia lub zmiany stosowania riluzolu, 3 z powodu wątpliwości dot. oceny skuteczności lub bezpieczeństwa, 3 z innych powodów • w grupie MCB 50 mg utracono 39 chorych, w tym: 23 z powodu odmowy udziału w badaniu, 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 z powodu wątpliwości dot. oceny skuteczności lub bezpieczeństwa, 3 z powodu przerwania stosowania MCB przez ≥ 29 dni, 3 z powodu rozpoczęcia lub zmiany stosowania riluzolu, 2 z powodu kryteriów włączenia / wykluczenia; 2 z innych powodów • w grupie PLC utracono 38 chorych, w tym: 21 z powodu odmowy udziału w badaniu, 5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 z powodu wątpliwości dot. oceny skuteczności lub bezpieczeństwa, 3 z powodu rozpoczęcia lub zmiany stosowania riluzolu, 1 z powodu kryteriów włączenia/wykluczenia; 2 z innych powodów 	<ul style="list-style-type: none"> • tracheostomia lub wcześniejsze stosowanie wentylacji nieinwazyjnej, • FVC $\leq 60\%$, • wielokrotne bloki przewodzenia, • rozpoczęcie lub zmiana dawki lub podawania riluzolu po rozpoczęciu okresu obserwacji • poważna choroba układu krążenia, nerek, wątroby lub jakiegokolwiek zmiany hematologiczne sugerujące niedobór witaminy B12. 	<p>częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz wyniki badań laboratoryjnych, parametrów życiowych i EKG. Zdarzenia związane z progresją ALS nie były liczone jako zdarzenia niepożądane; wszystkie zgony były uwzględnione jako zdarzenia niepożądane, niezależnie od przyczyny.</p> <p>Wszystkie oceny, z wyjątkiem EKG, przeprowadzono w tyg. 0, 4 i 16, a następnie w odstępach 12-tygodniowych do tygodnia 172 i w tygodniu 182.</p>
<p>Kaji 1998</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Japan Ministry of Health and Welfare</p>	<p>Typ: badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, jednoośrodkowe</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek w Japonii</p> <p>Randomizacja: tak, 1:1</p> <p>Zaślepienie: tak</p> <p>Okres badania: brak danych</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni</p> <p>Interwencja: MCB 25 mg/dzień lub 360–610 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ i.m. przez 14 dni</p> <p>Kontrola: MCB 0,5 mg/dzień 7–13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ i.m. przez 14 dni</p> <p>Leczenie dodatkowe: brak danych</p> <p>Liczba pacjentów (N=24): MCB 25 mg: N=12 MCB 50 mg: N=12</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA)</p> <p>Do badania włączano pacjentów z SLA bez niewydolności oddechowej. W publikacji nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia.</p> <p>W okresie obserwacji klinicznej lub kontrolnej, u wszystkich pacjentów potwierdzone zostały zarówno górne, jak i dolne objawy neuronu ruchowego, a rozpoznanie SLA opierało się na kryteriach EI Escorial. 3 pacjentów wykazywało tylko objawy dolnego neuronu ruchowego w momencie przystąpienia do badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w czasie uśrednionych amplitud CMAP, • bezpieczeństwo.

ALSAQ-40 (ang. amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire) – kwestionariusz służący do oceny jakości życia chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym; ALSFRS-R (ang. Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) - Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Bocznego (0-48 pkt, przy czym niższa ocena punktowa wskazuje na większe nasilenie objawów); CMAP (ang. compound muscle action potential amplitudes) – amplitudy potencjałów ruchowych; FAS (ang. full analysis set) – analiza populacji ogólnej badania; FVC (ang. forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa; MCB – metylokobalamina / mekobalamina; POChP – przewlekła obturacyjne choroby płuc; PLC – placebo

Jakość badań JETALS oraz Kaji 2019 oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration RoB 2.0. Ze względu na niewystarczające informacje zawarte w publikacji Kaji 1998, zdecydowano o odstąpieniu od oceny jakości tego badania.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	JETALS (Oki 2022)	Kaji 2019
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

JETALS (Oki 2022): Obniżenie oceny w domenie odnoszącej się do oceny ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego wynikało z braku zaślepienia wszystkich osób oceniających wyniki – zaślepienie były wyłącznie osoby oceniające wyniki badania w zakresie skuteczności; brak zaślepienia osób oceniających wyniki w zakresie bezpieczeństwa.

Kaji 2019: Obniżenie oceny w domenie odnoszącej się do oceny ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji z powodu braku szczegółowego opisu metody randomizacji i informacji o ukryciu kodu randomizacji – wskazano wyłącznie, że przeprowadzono randomizację centralną wykorzystującą kolejność rejestracji z algorytmem minimalizacji do zrównoważenia następujących czynników: początkowa postać SLA (początek w opuszcze lub górnym lub dolnym neuronie ruchowym), jednoczesne podawanie riluzolu, wynik ALSFRS-R przed włączeniem do badania oraz zmiana tego wyniku w okresie obserwacji. Obniżenie oceny w domenie odnoszącej się do oceny ryzyka błędu wynikającego z odstępstw od przypisanych interwencji z powodu braku szczegółowych informacji dotyczących zaślepienia w poszczególnych ramionach badania – wskazano jedynie, że pacjenci i ich opiekunowie nie mogli zobaczyć koloru preparatu (składniki aktywne MCB barwią preparat na czerwono).

9.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

JETALS (Oki 2022)

Badanie JETALS stanowi wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną z randomizacją, fazy III. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wysokiej dawki metylokobalaminy (MCB) w porównaniu do placebo w populacji pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym.

Do badania zakwalifikowano 130 ambulatoryjnych pacjentów w wieku ≥ 20 lat, u których stopień ciężkości SLA określono jako 1 lub 2 (odpowiednio 33% i 67% badanych) wg japońskiej 5-stopniowej klasyfikacji ciężkości choroby, a czas od wystąpienia objawów do włączenia do badania był nie dłuższy niż rok. Średnia wyjściowa wartość punktowa w skali ALSFRS-R wynosiła 42,4 pkt. Niemal wszyscy pacjenci (99%) mieli sporadyczną postać SLA. Po ukończeniu 12-tygodniowego okresu obserwacji wstępnej, pacjenci, którzy pozostali w tym czasie w opiece ambulatoryjnej i u których odnotowano zmniejszenie o 1 lub 2 punkty całkowitego wyniku punktowego w skali ALSFRS-R, zostali włączeni do 16-tygodniowego okresu leczenia (faza podwójnie zaślepienia badania). Pacjentów zrandomizowano do jednej z dwóch grup: MCB (n=65) lub placebo (n=65). MCB w dawce 50 mg podawano domięśniowo dwa razy w tygodniu przez 16 tygodni. Charakterystyka wyjściowa uczestników badania była zbliżona w porównywanych grupach. Średnia wieku pacjentów wynosiła 61 lat, 57% badanych stanowili mężczyźni. Dozwolone było równoczesne, stałe stosowanie riluzolu (ok. 90% pacjentów w każdej w grup).

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 129 pacjentów (1 pacjent wykluczony z analizy z uwagi na zmianę pierwotnego rozpoznania). W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano zmianę wyniku w skali ALSFRS-R w 16 tyg. względem wartości początkowych. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano: czas do wystąpienia zdarzenia (24-godzinne nieinwazyjne wspomaganie oddychania, inwazyjne wsparcie oddychania lub zgon), zmianę FVC, stężenie homocysteiny w osoczu, wynik manualnego testu mięśniowego, ocenę siły chwytu prawej i lewej ręki, wynik w skali Norris'a, ocenę jakości życia (kwestionariusz ALSAQ-40). Przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Autorzy badania wnioskują, że stosowanie ultra-wysokiej dawki metylokobalaminy skutkowało zmniejszeniem pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów we wczesnym stadium SLA. Odnotowano istotne statystycznie różnice

w zakresie zmiany wyniku punktowego w skali ALSFRS-R w 16 tyg. względem wartości wyjściowych na korzyść grupy leczonej MCB vs PLC (-2,66 vs -4,63; różnica: 1,97 (95% CI: 0,44; 3,50), p=0,01).

W zakresie drugorzędowych pkt końcowych znamienne statystycznie różnice odnotowano wyłącznie dla zmiany stężenia homocysteiny w osoczu w 16 tyg. względem wartości początkowych (MCB: -1,71 vs PLC: 0,00; różnica: -1,71 (95% CI: -2,23; -1,20), <0,001). Dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa odsetek pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane wynosił 62% w grupie MCB i 66% w grupie placebo. 3 odnotowane przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (n=2 w grupie MCB i n=1 w grupie PLC) nie były związane z prowadzonym leczeniem.

Szczegółowe wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych tabelach.

Po ukończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania 124 pacjentów kontynuowało leczenie MCB w otwartej fazie przedłużonej badania (trwającej od września 2019 do marca 2024 r.). W ramach publikacji Oki 2022 nie przedstawiono wyników z dłuższego okresu obserwacji.

Główne ograniczenia badania:

- niska liczebność próby,
- populacja azjatycka,
- populacja badana obejmowała wyłącznie pacjentów we wczesnym stadium SLA, z umiarkowaną progresją choroby,
- z uwagi na włączenie do badania wyselekcjonowanej grupy chorych (wczesne stadium SLA, bez szybkiej progresji choroby), nie odnotowano zdarzeń ocenianych w ramach złożonego drugorzędowego punktu końcowego takich jak: konieczność stosowania 24-godzinnego nieinwazyjnego wspomaganie oddychania, konieczność stosowania inwazyjnego wspomaganie oddychania lub zgon podczas 16-tygodniowego okresu leczenia; powyższe mogło mieć wpływ na brak uzyskania istotności statystycznej różnic dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych,
- udział producenta leku w finansowaniu badania.

Tabela 12. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej ocenianej interwencji – badanie JETALS

Punkt końcowy	OB. (tyg.)	Średnia (SE) /zmiana względem wartości początkowych/		Różnica (95% CI)	Wartość p
		MCB	PLC		
Wynik wg skali ALSFRS-R	4	-0,20 (0,36)	-1,19 (0,35)	0,99 (0,34; 1,65)	0,003
	8	-1,34 (0,44)	-2,33 (0,43)	0,99 (0,04; 1,95)	0,04
	16	-2,66 (0,61)	-4,63 (0,60)	1,97 (0,44; 3,50)	0,01
Wystąpienie któregośkolwiek ze zdarzeń: 24-godzinne nieinwazyjne wspomaganie oddychania, inwazyjne wsparcie oddychania lub zgon		0	0	-	-
Stężenie homocysteiny w osoczu	16	-1,71 (0,29)	0,00 (0,28)	-1,71 (-2,23; -1,20)	<0,001
%FVC		-7,4 (1,8)	-9,4 (1,8)	2,0 (-1,9; 5,8)	0,31
Manualny test mięśniowy		-2,9 (0,7)	-3,7 (0,7)	0,8 (-0,6; 2,3)	0,27
Wynik w skali Norris'a		-7,0 (1,6)	-9,9 (1,5)	2,9 (-0,5; 6,3)	0,10
Ocena siły chwytu ręki prawej		-2,7 (0,7)	-2,5 (0,7)	-0,2 (-1,6; 1,3)	0,83
Ocena siły chwytu ręki lewej		-2,1 (0,7)	-2,5 (0,6)	0,4 (-0,9; 1,7)	0,54
Wynik kwestionariusza ALSAQ-40		15,4 (3,7)	18,2 (3,5)	-2,8 (-10,0; 4,5)	0,46

ALSFRS-R (ang. Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) - Skorygowana Funkcjonalna Skala Stwardnienia Zanikowego Bocznego (0-48 pkt, przy czym niższa ocena punktowa wskazuje na większe nasilenie objawów); SE (ang. standard error) – błąd standardowy; FVC (ang. forced vital capacity) – napełniona pojemność życiowa; ALSAQ-40 (ang. amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire) – kwestionariusz służący do oceny jakości życia chorych ze stwardnieniem zanikowym bocznym

Tabela 13. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej interwencji – badanie JETALS

Punkt końcowy	OB (tyg.)	n/N (%)		
		MCB	PLC	
Zdarzenia niepożądane łącznie	16	40/65 (62)	42/64 (66)	
Działania niepożądane		5/65 (8)	1/64 (2)	
Poważne zdarzenia niepożądane		1/65 (2)	1/64 (2)	
Poważne działania niepożądane		0	0	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		0	0	
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		0	0	
Ciężkie zdarzenia niepożądane		1/65 (2)	2/64 (3)	
Ciężkie działania niepożądane		0	0	
Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup		zaparca	3/65 (5)	4/64 (6)
		zapalenie nosogardła	4/65 (6)	7/64 (11)
		urazy (ang. <i>contusion</i>)	5/65 (8)	7/64 (11)
		upadki	4/65 (6)	2/64 (3)
		ból pleców	3/65 (5)	4/64 (6)
bezsenność	(2)	4/64 (6)		

Kaji 2019

Celem podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego badania z randomizacją fazy I/III, Kaji 2019, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wysokich dawek MCB u pacjentów z SLA. Kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci ambulatoryjni w wieku ≥ 20 lat, z nasileniem SLA w stopniu 1 lub 2 wg kryteriów EL Escorial, u których czas od wystąpienia objawów SLA wynosił ≤ 3 lata. Początek objawów definiowano jako pierwotny moment, w którym pacjent rozpoznał osłabienie lub jakiegokolwiek inne objawy motoryczne inne niż drżenie lub skurcze mięśni. Średnia wyjściowa wartość punktowa w skali ALSFRS-R wynosiła 40 pkt. Głównymi kryteriami wykluczenia były tracheostomia lub zaburzenia oddychania wymagające stosowania wsparcia oddechowego.

Do badania włączono 373 pacjentów, których randomizowano do jednej z trzech grup: MCB 25 mg, MCB 50 mg lub placebo. MCB podawano domięśniowo dwa razy w tygodniu w dawce 25 mg (grupa 1) lub 50 mg (grupa 2). Leczenie rozpoczęto po 12-tygodniowej fazie obserwacji i prowadzono przez 182 tyg. Dozwolone było stosowanie riluzolu jeśli leczenie zostało rozpoczęte przed włączeniem do badania, pod warunkiem braku zmian w schemacie dawkowania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów była zbliżona pomiędzy ramionami badania. 60% uczestników badania stanowili mężczyźni, średni wiek pacjentów wynosił ok. 62 lat. U około połowy pacjentów zdiagnozowano klinicznie prawdopodobne SLA⁷ (46,2%) i SLA obejmujące górny neuron ruchowy (49,5%). Większość pacjentów (86%) miała 2. stopień ciężkości SLA (wg japońskie skali) w momencie włączenia do badania. Niemal wszyscy pacjenci (96%) mieli sporadyczną postać SLA. Większość pacjentów (90%) była leczona riluzolem podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji wstępnej. W badaniu uczestniczyło 53 pacjentów z cukrzycą, z których 6 otrzymywało metforminę, która zdaniem Autorów badania mogła potencjalnie mieć wpływ na poziom witaminy B12.

W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia (tj. zgon lub konieczność inwazyjnego lub nieinwazyjnego wsparcia oddychania ≥ 22 godzin/dzień z powodu progresji SLA) oraz zmianę w skali ALSFRS-R do 182 tyg. względem wartości początkowych. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano siłę mięśniową, stan sprawności fizycznej, FVC%, siłę chwytu, jakość życia – porównanie względem wartości początkowych. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo, wyniki badań laboratoryjnych, parametrów życiowych i EKG. Zdarzenia związane z progresją SLA nie były uwzględniane jako zdarzenia niepożądane; zgony, niezależnie od przyczyny, były uwzględniane w ramach zdarzeń niepożądanych.

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania zarówno w zakresie pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych.

⁷ Kryteria El Escorial klasyfikują SLA na kategorie: klinicznie pewne, klinicznie prawdopodobne, klinicznie prawdopodobne – poparte laboratoryjnie

Czas do wystąpienia pierwszego spośród zdarzeń ocenianych w ramach złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, był nieznacznie dłuższy w grupach leczonych MCB (HR=0,83 95%CI: 0,58; 1,20) dla grupy 25 mg i HR=0,92 (95%CI: 0,65; 1,32) dla grup 50 mg. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 880 dni dla placebo, 1147 dni dla grupy MCD 25 mg i 954 dni dla grupy MCD 50 mg. Zmiany w zakresie wyniku punktowego (mediana) w skali ALSFRS-R do 182. tyg. względem wartości początkowej były nieistotne statystycznie w każdym z ramion badania: -24,0 dla PLC, -22,0 dla MCB 25 mg i -21,0 dla grupy MCB 50 mg.

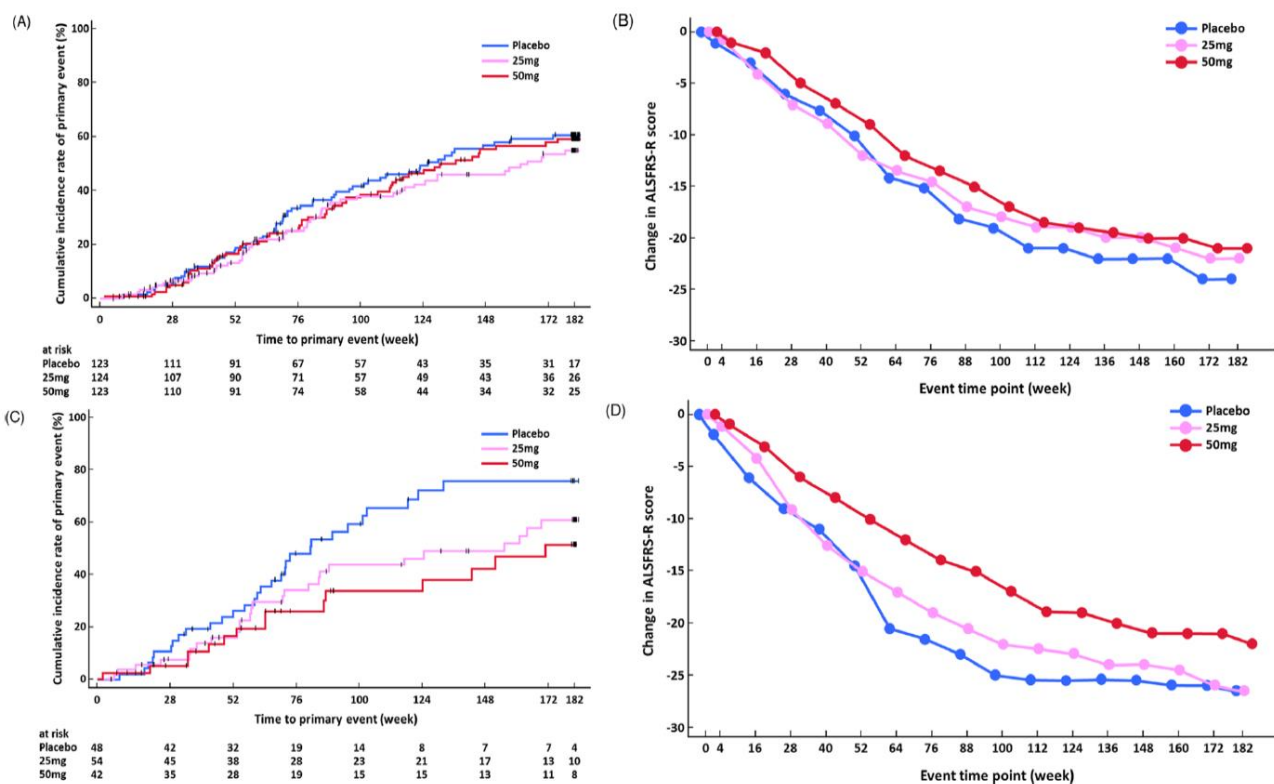
Analiza post-hoc

W badaniu przeprowadzono również analizę *post-hoc* dla podgrupy pacjentów z diagnozą SLA ≤ 12 miesięcy od początku objawów. Wyniki analizy wskazują na zależne od dawki MCB istotne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia: w grupie MCB 50 mg względem PLC (1 197 vs 570 dni, HR=0,50 (95%CI: 0,27; 0,93), p=0,01), w grupie MCB 25 mg vs PLC (1 087 vs 570 dni, HR=0,64 (95% CI: 0,38; 1,09), p=0,01⁸) – istotność statystyczna dla porównania MCB 50 mg vs PLC.

Istotne statystycznie różnice odnotowano również w zakresie zmiany punktacji w skali ALSFRS-R – w porównaniu do placebo istotne korzyści raportowano u osób stosujących dawkę 50 mg MCB (mediana -26,5 dla PLC vs -22 dla dawki 50 mg, p=0,003; -26,5 dla dawki 25 mg).

Wśród drugorzędowych punktów końcowych istotne statystycznie różnice na korzyść MCB w porównaniu do PLC wykazano dla zmniejszenia progresji choroby w skali Norris'a (wielkość efektu w zależności od dawki – dla MCB 50 mg mediana zmiany punktacji -47,0 (p=0,005); dla MCB 25 mg: -56,5 (p=0,008); vs PLC zmiana: -58,0) oraz %FVC (dla MCB 50 mg zmiana -39,50 (p<0,001); dla MCB 25 mg: -49,15 (p=0,004); vs PLC: -50,65)⁹.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego dla populacji ogólnej badania (A,B; analiza podstawowa) i dla podgrupy pacjentów z diagnozą SLA ≤ 12 miesięcy od początku objawów (C,D; analiza *post hoc*)

Źródło: Kaji 1998

Zdarzenia niepożądane raportowano u ponad 97% pacjentów w każdej z grup. AE związane z leczeniem zgłaszano z podobną częstością w ramionach badania (4,1% (5/123), 7,3% (9/124) i 5,7% (7/123) odpowiednio w grupie placebo, MCB 25 mg i MCB 50 mg). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych również była podobna w poszczególnych grupach: 64,2%, 62,1% i 65,0% odpowiednio dla placebo, MCB 25 mg i MCB 50 mg.

⁸ Wątpliwości budzi prezentacja wyników w publikacji – rozbieżność między prezentacją tabelaryczną wyników, która sugeruje że wartość p odnosi się do wyniku łącznego dla MCB w dawce 25 i 50 mg, natomiast w opisie wartości te przypisane są dawce 25 mg.

⁹ Brak możliwości weryfikacji wyników z uwagi na brak informacji w publikacji i suplemencie o różnicy w medianach pomiędzy grupami.

50 mg. Odnotowano łącznie 6 zgonów, z których żaden nie był związany z progresją SLA – przyczyną jednego zgonu w grupie otrzymującej MCB 50 mg było zatrzymanie akcji serca po zawale mięśnia sercowego lub arytmii i zostało uznane za niezwiązane z leczeniem (na podstawie historii pacjenta). Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych czy EKG między grupami.

Główne ograniczenia badania:

- populacja azjatycka,
- duża utrata pacjentów z badania (30%),
- brak szczegółowych informacji o maskowaniu w grupie placebo,
- brak analizy ITT,
- złożony pierwszorzędowy punkt końcowy,
- brak spełniania założonej hipotezy (*superiority*),
- badanie sponsorowane przez producenta leku.

Kaji 1998

Badanie Kaji 1998 stanowi, podwójnie zaślepioną, jednoosrodkową próbę kliniczną z randomizacją, której celem było porównanie wpływu leczenia MCB w dawce 25 mg vs MCB 0,5 mg na zmianę uśrednionych amplitud potencjałów ruchowych – CMAP (ang. *compound muscle action potential amplitudes*)¹⁰ – w czasie w populacji pacjentów z SLA bez niewydolności oddechowej (w momencie kwalifikacji do badania).

Do badania włączono 24 pacjentów, których w wyniku randomizacji przydzielono (1:1) do grup leczenia. MCB podawana była domięśniowo przez 14 dni w dziennej dawce 25 mg (lub 360–610 µg/kg) lub 0,5 mg (7–13 µg/kg).

W publikacji nie przedstawiono szczegółowych kryteriów kwalifikacji do badania.

Pacjenci uczestniczący w badaniu byli w wieku od 41 do 66 lat. Czas trwania SLA w grupie MCB 25 mg i MCB 0,5 mg wynosił odpowiednio $19,6 \pm 4,1$ oraz $21,7 \pm 3,2$ miesięcy, natomiast wyjściowe wartości uśrednionych amplitud CMAP wynosiły odpowiednio $5,27 \pm 0,84$ i $4,48 \pm 0,91$ mV.

Czas obserwacji wyniósł 4 tygodnie.

W grupie pacjentów przyjmujących MCB 25 mg wykazano istotny statystycznie wzrost amplitudy CMAP po 4 tyg. leczenia (dzień 28, $p = 0,017$), po 2 tyg. – brak istotności statystycznej. W grupie otrzymującej niską dawkę MCB nie wykazano istotnych zmian amplitudy CMAP zarówno po 2., jak i po 4 tyg. leczenia. Stosunek amplitudy CMAP między 0. a 28. dniem wykorzystano do porównania efektów leczenia między grupami – w grupie otrzymującej wysoką dawkę MCB odnotowano istotny statystycznie wyższy wzrost amplitudy CMAP względem grupy otrzymującej niską dawkę ($p = 0,030$).

W grupie otrzymującej wysoką dawkę MCB u 8 pacjentów wykazano zwiększoną amplitudę CMAP w dniu 28. w porównaniu z dniem 0. (osoby z odpowiedzią na leczenie), podczas gdy 4 pacjentów miało zmniejszone amplitudy CMAP w dniu 28. względem dnia 0. (osoby niereagujące na leczenie).

Wiek i początkowa amplituda CMAP (dzień 0.) były zbliżone u osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, natomiast czas trwania choroby był istotnie dłuższy u osób odpowiadających względem osób nieodpowiadających na leczenie ($23,1 \pm 2,7$ vs $18,8 \pm 1,7$ mies.; $p = 0,02$). Zdaniem Autorów badania może to oznaczać, że u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, postęp choroby był wolniejszy niż u osób, które nie odpowiedziały na leczenie.

Inną cechą kliniczną uczestników badania było dominujące zajęcie dolnych neuronów ruchowych; 6 z 8 miało zmniejszone głębokie odruchy ścięgniaste w kończynach górnych, a jeden pacjent wykazywał wyłącznie objawy związane z dolnym neuronem ruchowym w momencie włączenia do badania.

¹⁰ CMAP rejestrowano obustronnie z mięśni odwodziciela krótkiego kciuka, odwodziciela palca małego i odwodziciela palucha po stymulacji nerwu pośrodkowego, łokciowego i piszczelowego w nadgarstku lub kostce. Amplitudy mierzono od stanu początkowego (*baseline*) do osiągnięcia ujemnego szczytu. U każdego pacjenta średnia amplituda z sześciu mięśni (uśrednione CMAP) służyła jako wskaźnik liczby włókien mięśniowych unerwianych przez neurony ruchowe rdzenia kręgowego. Normalny zakres wartości zdefiniowano na podstawie rejestracji CMAP u 10 zdrowych osób (31–53 lata, 7 mężczyzn) jako 7,30–12,82 mV (średnia \pm 2 SD).

Działania niepożądane (*adverse reactions*) w grupie otrzymującej duże dawki obejmowały m.in. wysypkę skórą (u 1 pacjenta) i łagodne zwiększenie stężenia GOT i GPT w surowicy (również u 1 pacjenta) – oba utrzymywały się ok. tydzień.

Główne ograniczenia badania:

- niska liczebność próby,
- populacja azjatycka,
- badanie jednośrodkowe,
- krótki czas obserwacji,
- surogatowy punkt końcowy,
- w publikacji nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączania i wykluczenia, jak również szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów.

9.4. **Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W ulotce produktu leczniczego Rozebalamin wymienia się następujące działania niepożądane: anafilaksja, nadwrażliwość, wysypka, zwiększona liczba białych krwinek, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, uczucie gorączki, potliwość.¹¹

¹¹ <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00071540.pdf> (data dostępu: 20.01.2025 r.; dostępna wyłącznie w języku japońskim)

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

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że do daty przekazania zlecenia do AOTMiT wpłynęły 2 wnioski o refundację 9 opakowań w ramach importu docelowego produktu leczniczego Rozebalamin dla 1 pacjenta, przy czym nie wydano żadnej zgody na refundację dla przedmiotowego produktu. Nie otrzymano informacji dotyczących liczby wydanych zgód na import produktu leczniczego.

Tabela 14. Liczba wniosków o refundację produktu leczniczego Rozebalamin w ramach importu docelowego (wg danych MZ)

Produkt leczniczy	Liczba wniosków ogółem	Liczba wnioskowanych opakowań	Liczba pacjentów	Liczba zgód import	Liczba zgód na refundację
Rozebalamin, roztwór do iniekcji 25 mg	2	9	1	bd	0

W piśmie MZ z dnia 16 stycznia 2025 r. (znak: PLD.45340.2833.2024.5.AD) przekazano informacje, że cena hurtowa za opakowanie zbiorcze ww. produktu leczniczego wynosi 10 780 PLN + VAT 8%, przy zakupie 3 opakowań zbiorczych. Po uwzględnieniu 8% podatku VAT oraz marży detalicznej cena jednostkowa wynosi 11 816,4 zł, przy czym opłatność pacjenta to 3,20 zł za opakowanie.

Tabela 15. Koszt produktu leczniczego Rozebalamin

Produkt leczniczy	CHN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO [PLN]	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Rozebalamin, roztwór do iniekcji 25 mg, opakowanie zbiorcze	10 780	11 642,4	11 816,4	ryczałt	3,20	11 813
Źródło	MZ	Obliczenia na podstawie ustawy o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9	Obliczenia na podstawie ustawy o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7

CHN – cena hurtowa netto; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO – poziom odpłatności

Koszt sprowadzenia 9 opakowań wyniósłby z perspektywy NFZ ok. **106 320 zł**. Łączna dopłata pacjenta wyniósłaby natomiast 28,8 zł.

Roczny koszt terapii

Z uwagi na to, że zgodnie z badaniami klinicznymi MCB stosowana jest długoterminowo, obliczono roczny koszt terapii w przeliczeniu na pacjenta. Dawkowanie przyjęto zgodnie z informacjami ze strony producenta leku¹².

Roczny koszt terapii dla jednego pacjenta, przy założeniu dawki wg informacji ze strony producenta leku, tj. 50 mg dwa razy w tygodniu, wynosi ok. 307 tys. zł z perspektywy NFZ i 83,20 zł z perspektywy pacjenta (opakowanie zbiorcze zawiera 8 fiolek 25 mg).

Tabela 16. Roczne koszty terapii produktu leczniczego Rozebalamin w przeliczeniu na pacjenta

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Dawkowanie	Liczba fiolek na rok	Liczba opakowań na rok	Roczny koszt terapii na pacjenta [PLN]	
					NFZ	Pacjent
Rozebalamin, roztwór do iniekcji 25 mg	8 fiolek	50 mg 2x w tyg.	208	26	307 144	83,20
Źródło	MZ	Informacje e strony producenta	Obliczenia Agencji	Obliczenia Agencji	Obliczenia Agencji na podstawie informacji o cenie przekazanej przez MZ	

¹² <https://www.eisai.com/news/2024/pdf/enews202469pdf.pdf> [dostęp: 20/01/2025]

11. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 30 grudnia 2024 r. (znak PLD.45340.2833.2024.AK) oraz z dnia 9 stycznia 2025 r. (znak PLD.45340.2833.2024.4.AD), 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rozebalamin (mecobalamin), roztwór do iniekcji, 25 mg, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2).

Problem zdrowotny

Stwardnienie boczne zanikowe (SLA, ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) jest 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.

Nie jest znana bezpośrednia przyczyna SLA, aczkolwiek istnieją genetyczne czynniki ryzyka dla tej choroby. Rozpoznanie SLA opiera się prawie wyłącznie obrazie klinicznym, po wykluczeniu zespołów imitujących SLA (np. sztywnej mielopatii).

Około dwie trzecie pacjentów z SLA 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. 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. Niewydolność oddechowa i powikłania płucne są zwykle przyczyną śmierci w SLA.

Połowa chorych umiera w ciągu 30 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby, około 15-20% osób przeżywa ponad 5 lat, tylko niewielki odsetek chorych (około 5%) przeżywa dłużej niż 10 lat. Postać postępującego zaniku mięśni (PMA) i postać FA (ang. *flail arm* wariant PMA) mają lepsze rokowanie niż klasyczna postać SLA.

Zachorowalność na SLA wynosi 2/100 000, chorobowość 5/100 000. Zapadalność na SLA wśród mężczyzn jest wyższa niż wśród kobiet i wynosi odpowiednio 3/100 000/rok i 2,4/100 000/rok. Częstość zachorowania w przypadku rodzinnej postaci stwardnienia zanikowego bocznego jest taka sama u mężczyzn i kobiet. Szczyt zachorowania na SLA przypada na 58-63 rok życia dla postaci sporadycznej oraz 47-52 rok życia dla postaci rodzinnej. Około 5% nowych rozpoznań dotyczy osób <30 roku życia.

W Polsce na stwardnienie zanikowe boczne choruje ok. 3 tys. osób, natomiast SLA z mutacją w genie SOD1 dotyczy ok. 100 osób.

Stwardnienie zanikowe boczne jest chorobą postępującą. Brak jest skutecznej terapii umożliwiającej zatrzymanie postępu choroby.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Zidentyfikowano 8 dokumentów rekomendacji wytycznych, w tym 3 ogólnoeuropejskie (najnowsze EAN ERN EURO-NMD 2024, które stanowią aktualizację EFNS 2012 oraz EALSC 2007) oraz 5 krajowych.

Wszystkie analizowane wytyczne klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie riluzolu jako terapię spowalniającą progresję choroby. Ponadto, najnowsze wytyczne ogólnoeuropejskie (EAN ERN EURO-NMD 2024) zalecają stosowanie tofersenu jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z postępującym SLA związanym z obecnością patogennych mutacji genu kodującego białko dysmutazę ponadtlenkową 1 (SOD1).

Niektóre z krajowych wytycznych dopuszczają możliwość stosowania edarawonu: pod pewnymi warunkami (Japonia; podkreślając brak dowodów na skuteczność leczenia w wydłużeniu przeżycia oraz konieczność monitorowania pacjentów pod kątem zaburzeń czynności nerek i wątroby) lub w wybranej grupie pacjentów (Kanada; czas trwania choroby < 2 lata, FVC > 80%, wyniki ALSFRS-R > 2 i stałe pogorszenie stanu

funkcjonalnego (ALSFRS-R) w okresie 3 miesięcy). Równocześnie ogólnoeuropejskie wytyczne nie zalecają stosowania dożylnego lub doustnego edarawonu poza badaniami klinicznymi w oparciu o aktualne dowody.

Zgodnie z zaleceniami ogólnoeuropejskimi, aktualnie nie zaleca się również terapii komórkowych oraz AMX0035 (fenylomaślan sodu + taurursodiol).

Wytyczne amerykańskie (AAN 2009) jako jedyne odnoszą się do zastosowania witamin/suplementów diety w leczeniu SLA – nie zalecają stosowania kreatyny, jak również wysokich dawek witaminy E.

Żadne z analizowanych wytycznych klinicznych nie odnoszą się do mekobalaminy jako farmakoterapii w SLA.

Rekomendacje refundacyjne

Nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Rozebalamin (mecobalamina) we wnioskowanym wskazaniu.

Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię.

Zgodnie z opinią Eksperta, aktualnie nie ma jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczność leczenia mekobalamina u pacjentów z SLA. Ekspert wskazuje również, że lek nie znalazł się w zaleceniach postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym opracowywanych przez międzynarodowe towarzystwa naukowe, jak EAN (*European Academy of Neurology*).

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie dostępne wytyczne postępowania klinicznego wskazują, że we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne rekomendowane jest stosowanie jako terapii modyfikujących przebieg choroby (spowolnienie procesu chorobowego):

- riluzolu (zgodnie we wszystkich wytycznych);
- tofersenu jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z postępującym SLA związanym z obecnością patogennych mutacji SOD1 (wytyczne ogólnoeuropejskie EAN ERN EURO-NMD 2024);

Dodatkowo w 2 dokumentach wytycznych krajowych (japońskich oraz kanadyjskich) zaleca się stosowanie edarawonu pod pewnymi lub w wybranej grupie pacjentów, jednak należy podkreślić, że równocześnie ogólnoeuropejskie wytyczne w oparciu o aktualne dowody nie zalecają stosowania tego leku w postaci dożylniej lub doustnej poza badaniami klinicznymi.

Zgodnie z opinią Eksperta, technologie aktualnie stosowane w SLA obejmują: riluzol (stosowany u ok. 90% chorych) oraz tofersen (stosowany u ok. 0,4% chorych).

Obecnie, na terenie Unii Europejskiej dopuszczenie do obrotu (EMA) we wnioskowanym wskazaniu posiadają następujące produkty lecznicze zawierające substancje czynne:

- riluzol (Rilutek oraz Riluzole Zentiva);
- tofersen (Qalsody).

Aktualnie w Polsce we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne finansowany ze środków publicznych jest wyłącznie jeden produkt leczniczy Riluzol PMCS (riluzolum), w ramach wykazu A 1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jako opcje leczenia SLA należy rozważyć riluzol oraz tofersen w bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów (z postępującym SLA związanym z obecnością patogennych mutacji SOD1; podawany dooponowo, przez nakłucie lędźwiowe). Natomiast uwzględniając status refundacyjny i powszechność stosowania we wnioskowanym wskazaniu, jako komparator dla ocenianej interwencji należy znać riluzol.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania pierwotne przeprowadzone z udziałem pacjentów z SLA (JETALS, Kaji 2019, Kaji 1998), wszystkie stanowiły podwójnie zaślepienie próby kliniczne z randomizacją. Badania JETALS(Ok 2022) oraz Kaji 2019 ukierunkowane były na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MCB względem placebo, natomiast badanie Kaji 1998 – na porównanie efektów stosowania dwóch różnych dawek MCB (25 mg vs 0,5 mg).

Należy podkreślić, że zgodnie z informacją producenta produktu leczniczego Rozebalamin, zalecana do stosowania w Japonii dawka to 50 mg dwa razy w tygodniu. Badania Oki 2022 oraz Kaji 2019 uwzględniają ww. dawkę, natomiast badanie Kaji 1998 obejmuje wyłącznie dawki 25 mg oraz 0,5 mg w innym schemacie dawkowania (codziennie, przez 14 dni), nie dostarczając tym samym informacji o efektywności klinicznej dawki zalecanej mekobalaminy.

MCB vs PLC

Do badań JETALS i Kaji 2019 kwalifikowano pacjentów ambulatoryjnych z SLA w wieku ≥ 20 lat, z 1. lub 2. stopniem nasilenia SLA wg japońskiej klasyfikacji ciężkości choroby (odpowiednio 67% i 86% pacjentów z 2. stopniem nasilenia w każdym z badań). Do badania JETALS włączano pacjentów, u których czas od wystąpienia objawów był nie dłuższy niż rok, natomiast do badania Kaji 2019 – nie dłuższy niż 3 lata (analizę *post hoc* przeprowadzono z udziałem pacjentów, u których czas od pierwszych objawów był nie dłuższy niż rok; wyniki analizy stanowiły podstawę założeń metodycznych badania JETALS w zakresie kryteriów włączenia pacjentów i określenia dawki MCB). Ok. 90% pacjentów w każdym z badań stosowało równocześnie riluzol.

W badaniu JETALS MCB stosowana była w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 16 tygodni, natomiast w badaniu Kaji 2019 – w dawce 25 mg (grupa 1) i 50 mg (grupa 2) dwa razy w tygodniu przez 182 tygodnie. W obu badaniach faza leczenia poprzedzona była 12-tygodniowym okresem obserwacji wstępnej. W badaniu JETALS po ukończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania 124 pacjentów kontynuowało leczenie MCB w otwartej fazie przedłużonej badania (trwającej od września 2019 do marca 2024 r.). W ramach publikacji Oki 2022 nie przedstawiono wyników z dłuższego okresu obserwacji.

W badaniu JETALS procesowi randomizacji poddano 130 pacjentów (po 65 pacjentów w grupie MCB i PLC), a w badaniu Kaji 2019 – 373 pacjentów (po 124 pacjentów w grupie MCB 25 mg i PLC i 125 pacjentów w grupie MCB 50 mg). W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano zmianę wyniku wg skali ALSFRS-R (JETALS: w 16 tyg.; Kaji 2019: w 182 tyg. obserwacji), natomiast w badaniu Kaji 2019 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano również czas do wystąpienia zdarzenia (zgonu lub konieczności inwazyjnego lub nieinwazyjnego wsparcia oddychania ≥ 22 godzin/dzień z powodu progresji SLA) – w badaniu JETALS ocena w ramach drugorzędowych pkt końcowych. W ramach drugorzędowych pkt końcowych w ww. badaniach uwzględniono m.in. zmianę FVC, wynik manualnego testu mięśniowego, ocenę siły chwytu, wynik w skali Norris'a, jakość życia (kwestionariusz ALSAQ-40). W badaniu JETALS oceniano dodatkowo stężenie homocysteiny w osoczu.

Autorzy badania JETALS wnioskuje, że stosowanie ultra-wysokiej dawki MCB skutkowało zmniejszeniem pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów we wczesnym stadium SLA. Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany wyniku punktowego w skali ALSFRS-R w 16 tyg. względem wartości wyjściowych na korzyść grupy leczonej MCB vs PLC (-2,66 vs -4,63; różnica: 1,97 (95% CI: 0,44; 3,50), $p=0,01$).

W badaniu Kaji 2019 w ramach analizy podstawowej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania zarówno w zakresie pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych. Natomiast w ramach analizy *post-hoc* (pacjenci z diagnozą SLA ≤ 12 miesięcy od początku objawów) odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy MCB względem placebo w zakresie zmiany punktacji w skali ALSFRS-R (I-rzędowy p.k.) – istotne korzyści raportowano u osób stosujących dawkę 50 mg MCB (mediana -22,0 dla MCB 50 mg vs -26,5 dla PLC, $p=0,003$).

W trakcie procesu oceny przez EMA innego leku w SLA (Albrioza – fenylomaślan sodu / ursodoksykoltauryna) temat istotności klinicznej efektu wyrażonego w punktacji wg skali ALSFRS-R był przedmiotem konsultacji eksperckich (Neurologiczna Grupa Doradcza). Większość Ekspertów uznała, że efekt w postaci różnicy 2 punktów (lub więcej) w zakresie ALSFRS-R może być klinicznie istotny, pod warunkiem, że oszacowanie jest poprawne lub potwierdzone w innym badaniu. Zaznaczono równocześnie, że wg niektórych Ekspertów próg istotności klinicznej mógłby być wyższy (minimalna istotna różnica MID=3,2 pkt dla skali ALSFRS-R wg Fournier 2023). [EPAR Albrioz 2023]

W zakresie drugorzędowych pkt końcowych w badaniu JETALS znamienne statystycznie różnice na odnotowano wyłącznie dla zmiany stężenia homocysteiny w osoczu w 16 tyg. względem wartości początkowych (MCB: -1,71 vs PLC: 0,00; różnica: -1,71 (95% CI: -2,23; -1,20), $<0,001$). Dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu Kaji 2019 w przeprowadzonej analizie *post-hoc* dla podgrupy pacjentów z diagnozą SLA ≤ 12 miesięcy od początku objawów wyniki wskazały na zależne od dawki MCB istotne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (I-rzędowy p.k.): w grupie MCB 50 mg względem PLC (1 197 vs 570 dni, HR=0,50 (95%CI:

0,27; 0,93), $p=0,01$), w grupie MCB 25 mg vs PLC (1 087 vs 570 dni, $HR=0,64$ (95% CI: 0,38; 1,09), $p=0,01^{13}$). Wśród drugorzędowych punktów końcowych istotne statystycznie różnice na korzyść MCB w porównaniu do PLC wykazano dla zmniejszenia progresji choroby w skali Norris'a (wielkość efektu w zależności od dawki – dla MCB 50 mg mediana zmiany punktacji -47,0 ($p=0,005$); dla MCB 25 mg: -56,5 ($p=0,008$); vs PLC zmiana: -58,0) oraz %FVC (dla MCB 50 mg zmiana -39,50 ($p<0,001$); dla MCB 25 mg: -49,15 ($p=0,004$); vs PLC: -50,65)¹⁴.

W badaniu JETALS, w ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa odsetek pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane wynosił 62% w grupie MCB i 66% w grupie placebo. 3 odnotowane przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych ($n=2$ w grupie MCB i $n=1$ w grupie PLC) nie były związane z prowadzonym leczeniem. W badaniu Kaji 2019 zdarzenia niepożądane raportowano u ponad 97% pacjentów w każdej z grup. AE związane z leczeniem zgłaszano z podobną częstością w ramionach badania (4,1%, 7,3% i 5,7% odpowiednio w grupie placebo, MCB 25 mg i MCB 50 mg). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych również była podobna w poszczególnych grupach: 64,2%, 62,1% i 65,0% odpowiednio dla placebo, MCB 25 mg i MCB 50 mg. Odnotowano łącznie 6 zgonów, z których żaden nie był związany z progresją SLA – przyczyną jednego zgonu w grupie otrzymującej MCB 50 mg było zatrzymanie akcji serca po zawale mięśnia sercowego lub arytmii i zostało uznane za niezwiązane z leczeniem (na podstawie historii pacjenta).

Wnioski: Wyniki badań JETALS i Kaji 2019 mogą wskazywać na potencjalne korzyści wynikające ze stosowania MCB w populacji pacjentów, u których czas od wystąpienia objawów wynosi maksymalnie 12 miesięcy. Interpretując wyniki ww. badań należy jednak mieć na uwadze ich liczne ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania. Jednym z głównych ograniczeń ww. badań jest fakt, że zostały przeprowadzone w Japonii z udziałem wyłącznie populacji azjatyckiej, której charakterystyka kliniczna i przebieg SLA mogą odbiegać od populacji polskiej. Za istotne ograniczenie badania JETALS należy również uznać niską liczebność próby oraz dostępność wyników jedynie z krótkiego okresu obserwacji. Z kolei w badaniu Kaji 2019 za istotne ograniczenia należy uznać m.in. dużą utratę pacjentów z badania (30%) i brak spełniania założonej hipotezy (*superiority*). Warto również zauważyć, że skuteczność zaślepienia w ww. badaniach może być ograniczona, ponieważ leczenie MCB powoduje wyraźną zmianę koloru moczu, co mogło wpłynąć na świadomość pacjentów nt. otrzymywanej terapii, mogąc potencjalnie wpłynąć na uzyskane wyniki (w tym potencjalny efekt „nocebo”). W związku z tym, że 90% pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do niniejszego opracowania stosowało riluzol, należy mieć na uwadze, że w rzeczywistości oceniają one MCB jako terapię *add-on* do standardowego leczenia. Zarówno badanie JETALS jak i badanie Kaji 2019 sponsorowane były przez producenta leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że do daty przekazania zlecenia do AOTMiT wpłynęły 2 wnioski o refundację 9 opakowań w ramach importu docelowego produktu leczniczego Rozebalamin dla 1 pacjenta, przy czym nie wydano żadnej zgody na refundację dla przedmiotowego produktu. Nie otrzymano informacji dotyczących liczby wydanych zgód na import produktu leczniczego.

Przy uwzględnieniu ceny za opakowanie zbiorcze leku przekazanej przez MZ (10 780 PLN + VAT 8%) i dawkowania leku zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie producenta, koszt sprowadzenia 9 opakowań wyniósłby z perspektywy NFZ ok. 106 320 zł. Łączna dopłata pacjenta wyniosłaby natomiast 28,8 zł.

Roczny koszt terapii dla jednego pacjenta, wyniósłby ok. 307 tys. zł z perspektywy NFZ i 83,20 zł z perspektywy pacjenta.

¹³ Wątpliwości budzi prezentacja wyników w publikacji – rozbieżność między prezentacją tabelaryczną wyników, która sugeruje że wartość p odnosi się do wyniku łącznego dla MCB w dawce 25 i 50 mg, natomiast w opisie wartości te przypisane są dawce 25 mg.

¹⁴ Brak możliwości weryfikacji wyników z uwagi na brak informacji w publikacji i suplementie o różnicy w medianach pomiędzy grupami.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

JETALS (Oki 2022)	Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2022;79(6):575–583. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0901
Kaji 2019	Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, et al. Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2019 Apr;90(4):451-457. doi: 10.1136/jnnp-2018-319294.
Kaji 1998	Kaji R, Kodama M, Imamura A, et al. Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. <i>Muscle Nerve.</i> 1998 Dec;21(12):1775-8. doi: 10.1002

Rekomendacje kliniczne

AAN 2009	Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology.</i> 2009 Oct 13;73(15):1218-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141.
ALS SoC 2020	Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, et al. Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. <i>CMAJ.</i> 2020 Nov 16;192(46):E1453-E1468. doi: 10.1503/cmaj.191721.
EALSC 2007	Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. <i>Amyotroph Lateral Scler.</i> 2007 Aug;8(4):195-213. doi: 10.1080/17482960701262376.
EAN ERN EURO-NMD 2024	Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). <i>Eur J Neurol.</i> 2024 Jun;31(6):e16264. doi: 10.1111/ene.16264. Epub 2024 Mar 12.
EFNS 2012	EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. <i>Eur J Neurol.</i> 2012 Mar;19(3):360-75. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x. Epub 2011 Sep 14.
NICE 2016/2019	National Clinical Guideline Centre (UK). <i>Motor Neurone Disease: Assessment and Management.</i> London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Feb. (ostatnia aktualizacja: 2019 Jul.)
Petri 2023 / GSN 2021	Petri S, Grehl T, Grosskreutz J, et al. Guideline "Motor neuron diseases" of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). <i>Neurol Res Pract.</i> 2023 Jun 15;5(1):25. doi: 10.1186/s42466-023-00251-x.
Urushitani 2024 / JSN 2023	Urushitani M, Warita H, Atsuta N, et al. The clinical practice guideline for the management of amyotrophic lateral sclerosis in Japan-update 2023. <i>Rinsho Shinkeigaku.</i> 2024 Apr 24;64(4):252-271. doi: 10.5692/clinicalneurology.001946. Epub 2024 Mar 23.

Pozostałe publikacje/ źródła

ChPL Nuedexta	Charakterystyka Produktu Leczniczego NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki twarde (Produkt bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)
ChPL Riluzol PMCS	Charakterystyka Produktu Leczniczego Riluzol PMCS, 50 mg, tabletki powlekane
ChPL Vitaminum B12-SF	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitaminum B12-SF, 1000 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań
ChPL Qalsody	Charakterystyka Produktu Leczniczego Qalsody, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań (data ostatniej aktualizacji: 09/07/2024)
Coratti 2023	Coratti G, Ricci M, Capasso A, et al. Prevalence of Spinal Muscular Atrophy in the Era of Disease-Modifying Therapies: An Italian Nationwide Survey. <i>Neurology.</i> 2023 Mar 14;100(11):522-528. doi: 10.1212/WNL.00000000000201654. Epub 2022 Dec 2.
EPAR Albriozza 2023	Assessment report Albriozza, 12 October 2023, EMA/CHMP/487533/2023, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Fournier 2023	Fournier CN, James V, Glass JD. Clinically meaningful change: evaluation of the Rasch-built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS) and the ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2023 May;24(3-4):311-316. doi: 10.1080/21678421.2022.2153607. Epub 2022 Dec 7.
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny (GUS), Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 czerwca, Warszawa 2024
Nowacki 2019	Nowacki P.: Mechanizmy leżące u podłoża stwardnienia zanikowego bocznego. Neurol Prakt 2019; 1: 7-12
Refusal Albrioza	EMA, Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Albrioza (fenylomaślan sodu/ursodoksykoltauryna), 13 października 2023 r., EMA/500754/2023
Refusal Masitinib AB Science	EMA, Refusal of the marketing authorisation for Masitinib AB Science (masitinib mesilate), 18 October 2024, EMA/472277/2024
Rzepka 2020	Rzepka Z., Maszczyk M., Wrześniok D. Biologiczna rola kobalaminy: przyczyny i skutki hipokobalaminemii na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i organizmu. Postepy Hig Med Dosw (online), 2020; 74: 443-451
Withdrawal Radicava	EMA, Wycofanie wniosku o dopuszczenie do obrotu dotyczącego produktu Radicava (edarawon), 29 maja 2019 r., EMA/293450/2019
Żur-Wyrozumska 2019	Żur-Wyrozumska K., Klus M. Stwardnienie zanikowe boczne – praktyczne aspekty kliniczne. Neurologia po Dyplomie, 2019; 4

13. Załączniki

13.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	mecobalamin	680
#2	methylcobalamin	1 278
#3	MeCbl	170
#4	Rozebalamin	0
#5	1 or 2 or 3 or 4	1 324
#6	amyotrophic lateral sclerosis[Mesh]	25 207
#7	"amyotrophic lateral sclerosis"	37 365
#8	ALS	62 251
#9	((("Lou Gehrig's disease") OR "Lou-Gehrigs Disease") OR "Lou Gehrig Disease"	257
#10	6 or 7 or 8 or 9	75 519
#11	4 and 9 (((mecobalamin) OR (methylcobalamin)) OR (mecbl)) AND (((("Amyotrophic lateral sclerosis") OR (als)) OR (((("Lou Gehrig's disease") OR "Lou-Gehrigs Disease") OR "Lou Gehrig Disease"))	23
#12	Filters: English, Polish	17

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mecobalamin/	2 723
#2	mecobalamin.ab,kw,ti	666
#3	methylcobalamin.ab,kw,ti	2 113
#4	mecbl.ab,kw,ti	4 414
#5	rozebalamin	0
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4 368
#7	exp amyotrophic lateral sclerosis/	78 041
#8	amyotrophic lateral sclerosis	86 592
#9	als.ab,kw,ti.	114 818
#10	Lou-Gehrigs Disease.ab,kw,ti.	476
#11	7 or 8 or 9 or 10	157 840
#12	5 and 9	97

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	mecobalamin:ti,ab,kw	330
#2	methylcobalamin:ti,ab,kw	255
#3	mecbl:ti,ab,kw	9
#4	Rozebalamin	0
#5	1 or 2 or 3 or 4	330
#6	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	921
#7	("amyotrophic lateral sclerosis"):ti,ab,kw	1 805

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	("ALS"): ti,ab,kw	2 516
#9	Lou Gehrig Disease	34
#10	6 or 7 or 8	2 929
#11	4 and 9	18

13.2. Diagram PRISMA

