

Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)

Oppsummering av tilgjengelig informasjon og publiserte kliniske data om edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) i henhold til bestilling med ID 2017_089.

Oppsummering

Innledning

En utstedelse av markedsføringstillatelse (MT) av europeiske legemiddelmyndigheter innebærer at MT-innehaver kan markedsføre sitt produkt i EU/EØS. Edaravone er uten markedsføringstillatelse i Europa. Nytt-/risikoforholdet ved behandling med edaravone hos pasienter med ALS er derfor ikke vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter. Produsenten har ansvar for å sende inn dokumentasjon som grunnlag for en slik vurdering.

Leger kan i enkelttilfeller søke om tillatelse til å bruke et legemiddel som ikke er godkjent i EU/EØS og Norge. Dette reguleres gjennom såkalte godkjenningsfritak. Forskrivende lege har det fulle og hele ansvar for forskrivning av legemidler på godkjenningsfritak.

Dette notatet er utarbeidet på bestilling av Bestillerforum RHF og beskriver tilgjengelig informasjon og kliniske data publisert i vitenskapelige tidsskrifter. Notatet er *ikke* en vurdering av:

- Nytt-/risikoforhold, jf. vurdering i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse av europeiske legemiddelmyndigheter.
- Kostnadseffektivitet, jf. hurtig metodevurdering i forbindelse med innføring av nye legemidler gjennom Nye Metoder.
- grunnlag for søknader om godkjenningsfritak ved legemiddelverket.

Formål

Legemiddelverket har oppsummert tilgjengelig informasjon og publiserte kliniske data fra bruk av edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) i henhold til bestilling med ID 2017_089.

Bakgrunn

Edaravone har ikke europeisk markedsføringstillatelse, men er godkjent til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) i USA, Japan og Sør-Korea. I Japan har edaravone dessuten vært godkjent til behandling av akutt hjerneinfarkt siden 2001.

Dette notatet baserer seg på tilgjengelig publisert litteratur og uttalelser fra norske kliniske eksperter, samt Legemiddelverkets egne budsjettberegninger. Hovedkilder for informasjon er de publiserte kliniske studiene, publiserte deler av FDAs vurdering av søknad om markedsføringstillatelse i USA og innspill fra kliniske eksperter.

Om edaravone

Edaravone eliminerer lipidperoksid og hydroksylradikaler, og antas på den måten beskytte nerveceller mot skade fra frie radikaler(1).

I følge den amerikanske preparatomtalen gis edaravone som intravenøs infusjon. Behandlingen initieres med daglig dosering i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold. I etterfølgende sykluser doseres legemidlet i 10 av 14 dager før 14 dagers behandlingsopphold. Riluzole (Rilutek), som er eneste tilgjengelige legemiddelbehandling mot ALS per i dag ble i de kliniske studiene gitt sammen med edaravone i 90 % av tilfellene.

Kliniske studier

I kun en av tre identifiserte publikasjoner med opphav i fire ulike studier konkluderte forfatterne med en positiv effekt av edaravone sammenlignet med placebo. Abe et al 2017(2) konkluderte med at edaravone viste effekt kun hos en liten, strengt selektert undergruppe av pasienter med ALS med ennå lite uttalt, men progressiv sykdom.

I denne gruppen rapporteres et statistisk signifikant mindre funksjonstap for pasienter som mottok edaravone sammenlignet med placebo. Ifølge europeiske nevrologer i ENCALs(3) er det imidlertid ingen av gruppene som hadde resultater som skiller seg vesentlig fra forventet funksjonstap hos denne pasientgruppen. Både ENCALs-gruppen og FDA konkluderte med at studien ikke viste effekt på overlevelse, respirasjonsfunksjon, muskelstyrke eller generell livskvalitet.

Mulige budsjettkonsekvenser

En potensiell pasientpopulasjon i tråd med inklusjonskriteriene i studien fra Abe et al 2017(2) ville tilsvare omtrent 28 pasienter behandlet med edaravone per år i Norge. Ut fra en antagelse om at pasientene behandles i seks måneder, og med en potensiell pris, som er publisert av Specialist Pharmacy Service, en organisasjon som oppsummerer kunnskap om nye legemidler for the National Health Service (NHS) i England, vil budsjettvirkninger i år 5 være ca. 28 millioner kroner. Av en halvårlig kostnad på 1 million per pasient, utgjør legemiddelkostnaden av edaravone i dette regnestykket mer enn 800 000 kroner.



Logg

Bestilling:	<i>ID-nr 2017_089: Legemiddel (til infusjon) til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)</i>
Forslagstiller:	Pasientorganisasjon, Stiftelsen ALS norsk støttegruppe
Legemiddelfirma:	Mitsubishi Tanabe
Preparat:	Radicava/Radicut
Virkestoff:	Edaravone
Bruksområde (uten markedsføringstillatelse)	behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)
ATC-nr:	
Prosess	
Produsent kontaktet for første gang	06-12-2017
Klinikere kontaktet for første gang	11-01-2018
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	09-02-2018
Rapport ferdigstilt:	03-04-2018
Saksbehandlingstid:	189 dager fra bestillingsdato
Saksutredere:	Mathyn Vervaart Rita Hvalbye
Kliniske eksperter:	Trygve Holmøy Ole-Bjørn Tysnes
Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	



1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Dette notatet belyser sykdommens alvorlighet, summerer opp resultater fra publiserte studiedata på effekt og sikkerhet, samt mulige budsjettkonsekvenser for behandling med edaravone ved amyotrofisk lateral sklerose (ALS). Edaravone har ikke markedsføringstillatelse i EU/EØS, men amerikansk godkjenning foreligger. Det finnes ingen gode alternative behandlinger, og Stiftelsen ALS norsk støttegruppe har derfor fremmet et forslag om hurtig metodevurdering.

Bestillerforum konkluderer i referat av 25.09.2017 (4) med følgende: *Spesialisthelsetjenesten har et behov for et beslutningsgrunnlag. Hvis ikke firma har anledning til å levere dokumentasjon kan Statens legemiddelverk i dette tilfelle bruke tilgjengelige data i gjennomføringen av metodevurderingen.*

Legemiddelverket har vært i kontakt med Mitsubishi Tanabe i prosessen, men har ikke mottatt noen dokumentasjon derfra. Dette notatet baserer seg derfor utelukkende på tilgjengelig publisert litteratur og uttalelser fra norske kliniske eksperter, samt Legemiddelverkets egne budsjettberegninger basert på antagelser om ressursbruk og potensielle legemiddelkostnader. Hovedkilder for informasjon er publiserte data fra de kliniske studiene, FDAs vurdering av søknad om markedsføringstillatelse i USA og innspill fra kliniske eksperter. For mer informasjon om litteratursøk se kapittel 8.

Edaravone er uten markedsføringstillatelse i Europa. Nytt-/risikoforholdet ved behandling med edaravone hos pasienter med ALS er derfor ikke vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter.

Dette notatet er utarbeidet på bestilling av Bestillerforum RHF og er *ikke* en vurdering av:

- Nytt-/risikoforhold, jf. vurdering i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse av europeiske legemiddelmyndigheter.
- Kostnadseffektivitet, jf. Hurtig metodevurdering i forbindelse med innføring av nye legemidler gjennom Nye Metoder.
- grunnlag for søknader om godkjenningsfritak ved legemiddelverket.

1.2 AMYOTROFISK LATERAL SKLEROSE (ALS) (5)

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra hjernen til musklene (motoriske nerver) blir ødelagt. Sykdommen forekommer oftest hos personer i alderen 60-85 år, og opptrer litt oftere hos menn enn hos kvinner. Det oppstår ca 2,5-3 tilfeller pr 100 000 innbygger hvert år (insidens) i Norge, mens prevalensen er ca 400 pasienter. Det er påvist økende forekomst av personer over 60 år som dør med ALS-diagnose i Norge, mens forekomsten blant yngre er stabil(6).

Debutsymptomene avhenger av hvilke nerver som initialt blir rammet, men utviklingen er relativt lik for alle pasienter. Musklene og muskelkraften svinner, evnen til å bevege seg og utføre hverdagslige aktiviteter reduseres og det kan oppstå karakteristiske bølgende bevegelser i musklene, fascikulasjoner. Sykdommen er progredierende, det utvikles muskelstramninger og pasientene blir etter hvert immobilisert og får problemer med å bruke armene. Musklene i svelget kan også rammes

slik at det blir vanskelig å svelge mat og drikke, og de fleste pasientene dør av luftveisinfeksjoner og sviktende lungefunksjon innen få år.

Mens man tidligere antok at sykdommen kun rammet nerver til musklene, har det senere blitt avdekket at opp mot halvparten også utvikler kognitive symptomer preget av personlighetsendring med redusert empati og eksekutive funksjoner. Hos om lag 10 % er dette så uttalt at det karakteriseres som frontotemporal demens. I motsetning til Alzheimers sykdom er hukommelsen bevart, mens språk, eksekutive funksjoner og personlighet endres.

Årsaksmekanismen til sykdommen er ikke fullt ut kjent. I 5-10 % av sykdomstilfellene foreligger en arvelig form med flere kjente tilfeller av ALS eller frontotemporal demens i slekten, og hos flertallet av disse kan man påvise en sykdomsfremkallende mutasjon. I de fleste tilfellene oppstår imidlertid sykdommen tilsynelatende tilfeldig og kalles da sporadisk. Genetiske forhold ser likevel ut til å spille en rolle også ved sporadisk ALS, da de samme mutasjoner som fremkaller arvelig ALS og frontotemporal demens kan påvises hos en betydelig andel. Det er ukjent om miljøfaktorer spiller noen rolle ved ALS. Flere faktorer inkludert opphopning av feilfoldede proteiner, aktivering av betennelsesreaksjoner, økt frisetting av glutamat og oksidativt stress er foreslått å spille en rolle i sykdomsutviklingen.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

ALS er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Gjennomsnittlig levetid etter diagnosen er stilt er 3 år, men med betydelige variasjoner. Om lag 5-10 % av pasientene er i live etter 10 år. Basert på data fra Reseptregisteret for brukere av riluzol, har Legemiddelverket beregnet en gjennomsnittlig alder hos ALS-pasienter på omtrent 65 år, mens helsenorge.no oppgir en gjennomsnittsalder på 55 år. Siden de fleste ALS pasienter bruker riluzol, og på bakgrunn av klinikeruttalelser har Legemiddelverket valgt å legge til grunn en gjennomsnittsalder på 60 år ved sykdomsstart som grunnlag for alvorlighetsberegning.

Legemiddelverket har benyttet livskvalitetsvekter og fordeling av pasienter i forskjellige ALS-sykdomsstadier fra en studie av Jones et al. (2014)(7) til å estimere en gjennomsnittlig livskvalitet på 0,47 for ALS pasienter. Ved å kombinere denne livskvalitetsvekten med en gjennomsnittlig levetid på 3 år, beregnes antall forventede gjenstående kvalitetsjusterte leveår (QALY) etter diagnose av ALS til 1,4 QALY. Dette tilsvarer et absolutt prognosetap på 17,4 QALYs ved en gjennomsnittsalder på 60 år.

1.4 Behandling av ALS

1.4.1 Behandling med edaravone

- Bruksområde (uten markedsføringstillatelse)
Edaravone har ikke europeisk markedsføringstillatelse. I USA, Japan og Sør-Korea er edaravone godkjent til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS). I Japan har edaravone i tillegg vært godkjent til behandling av akutt hjerneinfarkt siden 2001.(8, 9).
- Virkningsmekanisme
Edaravone antas å virke ved å eliminere lipidperoksider og hydroksylradikaler, og på denne måten beskytte nerveceller mot skade fra frie radikaler(1).

- **Dosering**
Behandlingen, som gis som intravenøs infusjon over 60 minutter per dosering, initieres med daglig dosering i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold. I etterfølgende sykluser doseres legemidlet i 10 av 14 dager før 14 dagers behandlingsopphold. Anbefalt daglig dose i behandlingsperiodene er 60 mg (2 x 30 mg infusjonsposer).
- **Bivirkninger**
Det ble ikke registrert alvorlige bivirkninger i de kliniske studiene, men i Japan er det identifisert tilfeller av mulig hypersensitivitet og anafylaksi forbundet med bruk. Fatale hendelser i studieprogrammet ble satt i sammenheng med sykdommen i seg selv.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer

Det finnes ingen nasjonal retningslinje fra Helsedirektoratet for diagnostisering og behandling av ALS. Det vises til publisert informasjon ved enkeltsykehus som er lik for hele landet på helsenorge.no (5). Behandlingen fokuserer hovedsakelig på å dempe sykdomssymptomene, da det per i dag ikke finnes kurerende behandling for ALS. Pasientene har behov for omfattende oppfølging og følges gjerne i spesialisthelsetjenesten av tverrfaglige team bestående av fastlege, fysioterapeut, ergoterapeut, sykepleier og nevrolog. Pasientene mottar lindrende behandling mot plager som spastisitet, smerter i muskler og skjelett, pustevansker, slim i luftveiene og angst. Etter hvert er elektroniske hjelpemidler til kommunikasjon, sondeernæring (ved uttalt svelgebesvær) og pustemaskin (ved svikende lungefunksjon) aktuelt(10).

1.4.3 Tilgjengelig medikamentell behandling

Riluzol (Rilutek) er eneste legemiddel som har europeisk markedsføringstillatelse og som bremser utviklingen av sykdommen noe. Kliniske studier har vist at riluzol forlenger overlevelsen (definert som pasienter i live, ikke intubert for assistert ventilasjon og uten trakeostomi) hos pasienter med ALS dersom behandlingen startes tidlig i sykdomsforløpet. Effekten av medisinen er imidlertid ganske liten, og medikamentet kan ha bivirkninger. Det må derfor vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle om slik behandling skal startes og når den eventuelt skal avsluttes. Det er ingen holdepunkter for at riluzol har effekt på motoriske funksjoner, lungefunksjon, fascikulasjoner, muskelstyrke og motoriske symptomer, og det er ikke vist effekt ved langt fremskredet ALS. (11).

- **Indikasjon**
Riluzol er indisert for å forlenge livet eller tiden til assistert ventilasjon hos pasienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS).
- **Virkningsmekanisme**
Virkningsmekanismen er uklar, men riluzol antas å virke ved å hemme prosesser hvor glutamat er involvert. Det er foreslått at glutamat spiller en rolle for celledød forbundet med ALS.
- **Dosering**
Anbefalt dose er 100 mg daglig fordelt på 2 perorale doser (50 mg hver 12. time)

- Bivirkninger

I henhold til preparatomtalen er de vanligste bivirkningene ved behandling med riluzol asteni (kraftløshet, tretthet), kvalme og unormale leververdier. Helsenorge.no trekker frem diaré og økt stivhet i musklene som hyppige bivirkninger.

2 KLINISKE STUDIER

2.1 OVERSIKT OVER PUBLISERTE KLINISKE STUDIER

Legemiddelverket har gjort et litteratursøk etter kliniske studier av edaravone ved ALS, se kapittel 7. Effekten av edaravone til behandling av ALS er undersøkt i flere randomiserte placebokontrollerte studier presentert i tabellen nedenfor i Tabell 1:

Tabell 1: Oversikt over klinisk studier publisert i vitenskapelige tidsskrifter

Studienummer, navn og design	Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Resultat (artikkelforfatterens konklusjon)
NCT00330681 MCI186-16 Design: Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (29 sentre i Japan)	Voksne pasienter med ALS (definite, probable eller probable laboratory-supported), alvorlighetsgrad I-II (japansk klassifisering), < 3 år siden diagnose (N = 206)	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Placebo (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Primært endepunkt: Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) score ved uke 24 Viktigste sekundære endepunkter: tid til død eller bestemt hendelse, lungefunksjon (FVC) og livskvalitet (ALSAQ40)	Ingen statistisk signifikant forskjell vist mellom behandlingsarmene i ITT-populasjonen. En post-hoc analyse av pasienter med mindre langt kommet sykdom viste effekt i favør av edaravone.(12)
NCT00424463 MCI186-17 Design: Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie	Pasienter som gjennomførte behandlingsregimet i studie MCI186-16 (N=181)	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Placebo (IV) daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) score, tid til død eller bestemt hendelse, lungefunksjon (FVC) og livskvalitet (ALSAQ40)	
NCT01492686 MCI186-19 Design: Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie	Voksne pasienter med ALS (definite, probable eller probable laboratory-supported), < 2 år siden diagnose, alvorlighetsgrad I-II (japansk	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en	Placebo (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode	Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) score ved uke 24	Ved uke 24 hadde pasienter behandlet med edaravone tapt mindre funksjon (2,49 poeng forskjell på ALSFRS-R) sammenlignet med de som fikk placebo(2).

(31 japanske Sykehus)	klassifisering ¹), score på minst 2 på alle 12 dimensjoner av ALSFRS, sykdomsprogressjon tilsvarende tap av 1-4 poeng på ALSFRS-R de siste 12 uker før randomisering (N = 137)	14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	etterfulgt av 14 dager opphold		
NCT00415519 MCI186-18 Design: Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie	Voksne pasienter med ALS (definite, probable eller laboratory-supported), alvorlighetsgrad III (japansk klassifisering) (N = 25)	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Placebo (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R), tid til død eller bestemt hendelse (tapt gangfunksjon, tapt armfunksjon, behov for respirator, trakeostomi, sondemating) ved 24 uker	Ingen statistisk signifikant forskjell vist mellom behandlingsarmene (13).

Pågående studier

I tillegg til studiene nevnt i tabellen ovenfor er det identifisert en pågående studie i en iransk populasjon, ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT03272802](#), som fortsatt rekrutterer pasienter. I denne studien sammenlignes edaravone i kombinasjon med riluzol, med riluzol alene på endring av muskelstyrke, ALSFRS-R-skår og livskvalitet (ALSAQ-40) over et år.

Litteratursøk identifiserte også to planlagte/pågående studier i Japan [JPRN-UMIN000024854](#) og [JPRN-UMIN000023978](#) som har til hensikt å undersøke henholdsvis effekt av edaravone på oksidativt stress og vaskulær endotelfunksjon hos pasienter med ALS og effekt av edaravone på overlevelse. Sistnevnte studie er en observasjonsstudie som planlegger å rekruttere 700 deltakere.

2.2 BESKRIVELSE AV PUBLISERTE KLINISKE STUDIER

MCI186-019 (studie 19) ligger til grunn for godkjenningen i USA sammen med støttende subgruppedata fra fase II-studien MCI186-016(9). Studie 19 var en dobbeltblindet multisenterstudie med 137 pasienter randomisert 1:1 til edaravone eller placebo med en behandlingsvarighet på 6 måneder(2). Primært endepunkt i var endring i ALSFRS-R, en skala som måler tap av funksjonsevne hos personer med ALS, mens sekundære endepunkter inkluderte mål av lungefunksjon (FVC), livskvalitet (ALSAQ-40) og tid til død eller definert sykdomsrelatert hendelse.

1 Severity Classification:1) able to work or perform housework; 2) independent living but unable to work; 3) requiring assistance for eating, excretion or ambulation; 4) presence of respiratory insufficiency, difficulty in coughing out sputum or dysphagia; and 5) using a tracheostomy tube, tube feeding or tracheostomy positive pressure ventilation.)

Forfatterne av publikasjonen skriver at ved uke 24 hadde pasienter som mottok edaravone i denne studien tapt mindre funksjon (målt ved ALS Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R) sammenlignet med de som fikk placebobehandling (2). Mens pasientene i placebogruppen tapte i gjennomsnitt 7,5 poeng, tapte pasientene i edaravonegruppen 5,01 poeng. Dette tilsvarer en forskjell på 2,49 poeng eller 33 %, og det konkluderes i publikasjonen med at edaravone viser en klinisk signifikant effekt hos en undergruppe av ALS-pasienter som oppfyller visse kriterier. Samtidig skriver Abe et al(2) at det ikke er noen indikasjon på at legemidlet har effekt i en utvidet pasientpopulasjon som ikke oppfyller kriteriene.

Pasienter som deltok i 19-studien fikk etter studieslutt mulighet til å delta i en åpen forlengelse uten predefinerte utfallsmål hvor alle mottok behandling med edaravone(14). Takei et al (12) konkluderer med at denne post-hoc analysen basert på forlengelsesfasen gir signaler på at effekten vedvarer og at tidlig oppstart med edaravone kan være en fordel.

3 PICO

3.1 PASIENTPOPULASJON

Pasientene i 19-studien var voksne japanere (20-75 år), nydiagnostisert med ALS (mindre enn to år siden symptomdebut) og ved god allmenntilstand (ALS klasse 1 eller 2 etter japansk klassifisering). Pasientene måtte videre skåre minst 2 poeng på alle dimensjoner av ALSFRS-R og ha god lungekapasitet (FVC \geq 80 %). De måtte også ha raskt progredierende sykdom, definert som en reduksjon på 1-4 poeng i ALSFRS-R-skår gjennom en 12 ukers observasjonsperiode før randomisering(2).

Hele studieprogrammet for edaravone er gjennomført på japanske pasienter. I søknaden til FDA (9) har produsenten foretatt en etnisk «bridging» for å estimere hvordan resultatene ville se ut i en kaukasiske populasjon. Produsentens konklusjon var at diagnostiske kriterier og behandlingspraksis mellom Japan og USA sammenfalt i tilstrekkelig grad til å kunne anta overførbarhet av resultater mellom populasjonene. FDA godtok dette. Ifølge norske klinikere ser det ut til å være en forskjell i underliggende genetiske årsaker til ALS mellom japansk og europeisk befolkning. Det er usikkert hvor mye dette betyr for overførbarheten av studiedata fra japansk til norsk populasjon.

90 % av pasientene sto på behandling med riluzol ved randomisering, og denne behandlingen ble opprettholdt gjennom studieperioden. Ifølge Reseptregisteret var det 336 brukere av riluzol i Norge i 2016. Antatt prevalens for ALS på rundt 400 pasienter.

3.2 INTERVENSJON

Intervensjonen i 19-studien var 60 mg edaravone gitt som intravenøs infusjon over 60 minutter per dosering daglig i 14 påfølgende dager etterfulgt av 14 dager opphold i første syklus. I etterfølgende fem sykluser ble edaravone dosert i 10 av 14 dager før 14 dagers behandlingsopphold. Doseringen benyttet i den relevante kliniske studien samsvarer med doseringen som oppgis i FDA's label (9).

3.3 KOMPARATOR

Sammenligningsalternativet i 19-studien var intravenøs placeboinfusjon. 90 % av pasientene fikk dessuten behandling med riluzol, men dette var likt mellom studiearmene.

3.4 UTFALLSMÅL

Primært endepunkt i 19-studien var endring i ALSFRS-R, en skala som måler tap av funksjonsevne hos personer med ALS, fra baseline til 24 uker. Sekundære endepunkter inkluderte endring i lungekapasitet (FVC), modifisert Norris Scale skår (funksjonsskala), ALS Assessment Questionnaire (ALSAQ-40) skår (livskvalitet), alvorlighet og gripe/klypestyrke. Tid til død eller forverring av sykdommen (definert som tap av evne til å komme seg rundt, tap av funksjon i overkroppen, trakeostomi eller respirator, sondemating eller tap av tale) ble også registrert dersom det oppsto i løpet av studieperioden på 24 uker(2).

Klinikere opplyser at ALSFRS-R vanligvis ikke brukes i klinisk praksis, men anser det likevel som et relevant klinisk endepunkt. Endepunktet er mye brukt i forskningsøyemed, både til å måle sykdomsbyrde og som endepunkt. EMA-guidelines(15) fremhever ALSFRS-R som det foretrukne måleverktøyet for måling av funksjonstap hos pasienter med ALS i kliniske studier. Det påpekes i retningslinjene fra EMA at effekt skal undersøkes både mht. funksjon og overlevelse. Det ble ikke registrert dødsfall i studieperioden.

3.4.1 Effekt

Resultater fra 19-studien hentet fra publikasjonen (2) er vist nedenfor:

	Least-squares mean change		Least-squares mean difference	p value*
	Edaravone (n)	Placebo (n)		
Primary endpoint				
ALSFRS-R score	-5.01, 0.64 (68)†	-7.50, 0.66 (66)†	2.49, 0.76 (0.99 to 3.98)	0.0013
Secondary endpoints				
FVC (%)	-15.61, 2.41 (67)‡	-20.40, 2.48 (66)†	4.78, 2.84 (-0.83 to 10.40)	0.0942
Modified Norris Scale scores				
Total	-15.91, 1.97 (68)†	-20.80, 2.06 (63)‡	4.89, 2.35 (0.24 to 9.54)	0.0393
Limb scale	-11.47, 1.61	-14.91, 1.68	3.44, 1.92 (-0.36 to 7.24)	0.0757
Bulbar scale	-4.44, 0.76	-5.89, 0.79	1.46, 0.90 (-0.33 to 3.24)	0.1092
ALSAQ-40 score	17.25, 3.39 (68)†	26.04, 3.53 (64)‡	-8.79, 4.03 (-16.76 to -0.82)	0.0309
Grip strength (kg)§	-4.08, 0.54 (68)†	-4.19, 0.56 (66)†	0.11, 0.64 (-1.15 to 1.38)	0.8583
Pinch strength (kg)§	-0.78, 0.14 (68)†	-0.88, 0.14 (66)†	0.10, 0.16 (-0.23 to 0.42)	0.5478

Data are least-squares mean change, SE (n); or least-squares mean difference, SE (95% CI). ALS=amyotrophic lateral sclerosis. ALSAQ-40=ALS Assessment Questionnaire. ALSFRS-R=Revised ALS Functional Rating Scale. FVC=forced vital capacity (%). LOCF=last observation carried forward. * Compared between treatment groups using an ANOVA with treatment group and three dynamic allocation factors. †The numbers of patients are different from full-analysis set, because for patients with missing values at the end of cycle 6, data were imputed by the last observation carried forward (LOCF) method, provided that they had completed at least cycle 3. In the analysis of the primary outcome, patients who did not reach the end of cycle 3 (1 in the edaravone group and 2 in the placebo group) were excluded from the full-analysis set (69 in edaravone group and 68 in placebo group). ‡The numbers of patients are different from full-analysis set, because of missing data (one FVC score in edaravone group, three Modified Norris Scale scores in placebo group, and two ALSAQ-40 scores in placebo group). §Mean for the left and right hands. ALSFRS-R scores 0-48 (best). Modified Norris Scale scores 0-102 (best). Modified Norris Scale scores (Limb scale) 0-63 (best). Modified Norris Scale scores (Bulbar scale) 0-39 (best). ALSAQ-40 score 200-40 (best).

Mens pasientene i intervensjonsarmen tapte 5,01 poeng, tapte pasientene i placeboarmen 7,5 poeng målt med ALSFRS-R gjennom studieperioden på 24 uker. Dette tilsvarer en forskjell på 2,49 poeng og er ihht forfatterne en statistisk signifikant forskjell mellom studiearmene mht. funksjonstap. EMA henviser i sin retningslinje (15) til forskning som rapporterer et forventet funksjonstap på ett poeng per måned for disse pasientene, noe som med studiens varighet ville tilsvare seks poeng. En uttalelse vedrørende edaravone utarbeidet i fellesskap av europeiske nevrologer oppgir 5,6 poeng som forventet ALSFRS-R-tap over 6 måneder(3).

Det påpekes i en kommentar til den kliniske studien at progresjonsraten økte betydelig i placeboarmen i behandlingsperioden sammenlignet med i observasjonsperioden før randomisering, uten at dette kan forklares (16). Forskjell i klinikernes vurdering av pasientens ALSFRS-R skår trekkes

frem som en mulig faktor som kan ha påvirket resultatene. En pasient i studien ble ekskludert etter syklus 2 med begrunnelsen at klinikerer ikke hadde tilstrekkelig kunnskap om funksjonstapskalaen. En større andel av pasientene i placeboarmen (76 %) var mer alvorlig rammet av ALS (alvorlighet klasse 2) ved baseline sammenlignet med i edaravonearmen (68 %). FDA skriver i sin vurdering at det er grunn til å tro at effekten av edaravone avtar med økende alvorlighet av sykdommen(9).

Studiens varighet var kun 24 uker, mens EMAs retningslinjer for kliniske studier innen terapiområdet anbefaler 12-18 måneder(15). Med hensyn til livskvalitet målt ved det sykdomsspesifikke verktøyet ALSAQ-40 ble det rapportert en statistisk signifikant forskjell i favør av edaravone. Europeiske klinikere, ENCALS, skriver imidlertid i sin uttalelse at det ikke er kjent om edaravone har effekt på livskvalitet(3). I henhold til resultatene rapportert fra studien ble det ikke vist statistisk signifikant effekt på muskelstyrke eller respirasjonsfunksjon (FVC) i 19-studien.

ENCALS konkluderer i sitt statement med at resultatene fra MCI186-programmet er oppløftende, men at det fortsatt gjenstår viktige spørsmål knyttet til nytte av legemidlet. Hvilke pasienter med ALS som kan ha nytte av edaravone, effektvarighet og eventuell påvirkning av overlevelse er blant de viktigste momentene ifølge ENCALS(3).

3.4.2 Bivirkninger

Ifølge Abe et al oppstod bivirkninger av ulik grad hos 84 % av pasientene i både edaravone- og placeboarmen i løpet av studieperioden, men de fleste var knyttet til sykdomsprogresjon. 2 pasienter i edaravonearmen og 5 pasienter i placeboarmen ble registrert med bivirkninger som ble vurdert å være behandlingsrelatert. Den mest alvorlige bivirkningen i edaravonearmen var endrede leververdier. Behandlingsavbrudd før studiens ende forekom hos 2 pasienter edaravonearmen. Ingen av disse var relatert til bivirkninger ifølge forfatterne. I placeboarmen avsluttet 8 pasienter behandlingen før studieslutt, hvorav 4 på grunn av bivirkninger(2).

FDA kommenterer i sin utredning at det er grunn til å tro at behandlingsrelaterte bivirkninger kan være underestimert og henviser til tilfeller av hypersensitivitet og anafylaksi som er registrert hos pasienter som har mottatt edaravone i forbindelse med behandling av hjerneinfarkt i Japan(9). Europeiske ALS-leger anbefaler at de første to behandlingssyklusene bør gis på sykehus for å sikre at behandlingen tåles(3).

4 INNSPILL FRA KLINISKE EKSPERTER

4.1 Ressursbruk for helsevesenet, pasienter og pårørende

Ifølge kliniske eksperter kan behandling med edaravone være ressurskrevende og føles intens for pasientene, med daglige infusjoner 10 dager per måned (14 den første måneden) og infusjonsvarighet på en time hver gang. Mange pasienter vil kunne, i hvert fall etter hvert, ha behov for ledsager til behandlingen, og det er potensielle konsekvenser i form av betydelig tidsbruk både hos pårørende og enkelte pasienter. Dersom infusjonene kan gis utenfor sykehus vil terskelen for å ta imot et slikt behandlingsregime bli noe lavere, særlig for pasienter som bor i stor avstand fra sykehus. Intravenøs infusjon av edaravone kan gis via en form for permanent tilgang, men dette vil måtte opereres inn hos aktuelle pasienter. Klinikere mener det er viktig å eventuelt få på plass en ordning hvor behandlingen, etter innledende sykuser, kan gis utenfor sykehus for å sikre lik tilgang

for pasienter uavhengig av geografi. Et nederlandsk bioteknologiselskap jobber for tiden med å utvikle en peroral formulering av edaravone(17). Et peroralt alternativ ville redusere både administrasjonskostnader og ressursbruk både for pasienter og pårørende.

4.2 Avgrensning

Norske klinikere mener en vurdering av hvilke pasienter som vil kunne ha nytte av behandling bør følge den selekterte populasjonen som viste effekt fra de publiserte studiene.

Følgende startkriterier, som er i tråd med inklusjonskriteriene i MCI186-19 er foreslått:

- Milde ALS symptomer (pasienter er ikke dårligere enn ALSFRS-R 2 på noe punkt og er selvhjulpen i hverdagen)
- Normal lungefunksjon (FVC \geq 80%)
- Krav til en viss sykdomsprogresjon (1-4 poengs reduksjon i ALSFRS-R over 12 uker før oppstart av behandlingen)
- Symptomvarighet mindre enn to år
- Samtidig behandling med riluzol er en forutsetning

Det påpekes både av norske klinikere og av Hardiman og van den Berg(18) at det i fravær av pålitelige prognostiske kjennetegn per dags dato er vanskelig å selektere pasienter som trolig vil respondere i klinisk praksis.

Med hensyn til potensielle stoppkriterier er det, ifølge klinikerne, mer utfordrende å sette en meningsfull grense ut fra dagens begrensede kunnskap om effektvarighet. Både i 18-studien og i subgruppeanalyser fra 16-studien fikk pasientene med langt kommet sykdom numerisk dårligere effekt av edaravone sammenlignet med placebo. I klinisk praksis vil det være vanskelig å sette et klart skille på når en pasient beveger seg mellom alvorlighetsklassene som er undersøkt i studieprogrammet.

En mulig tilnærming kan være å sette behandlingsvarigheten til 6 måneder som er studienes varighet, men da risikerer man både å behandle pasienter etter de har utviklet mer avansert sykdom og å avslutte behandling for pasienter som fortsatt oppfyller startkriteriene. Sykdommens progresjonstakt hos ALS-pasienter varierer betydelig, noe som også gjør det vanskelig å måle hvor stor behandlingseffekten er hos den enkelte pasient. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, påpeker dessuten at det intense behandlingsopplegget vil kunne begrense hvor lenge pasientene ønsker å motta behandling ettersom sykdommen likevel progredierer med relativt høy hastighet.

5 Rammeverk for legemidler uten markedsføringstillatelse

Edaravone har ikke markedsføringstillatelse i Europa. Nytt-/risikoforholdet ved behandling med edaravone hos pasienter med ALS er derfor ikke vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter. For legemidler som ikke har norsk markedsføringstillatelse er det ikke systemer som garanterer sikker legemiddelforsyning. Det er heller ikke mekanismer for prisregulering.

Regelverk for bruk av legemidler før markedsføringstillatelse legger føringer for eventuell tidlig innføring av legemidler til utvalgte pasienter. Dette notatet er ikke grunnlag for å vurdere søknader



om godkjenningsfritak ved legemiddelverket, men ment som en beslutningsstøtte til helseforetakene.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

6.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Prevalensen av ALS i Norge er anslått til 7,6 per 100,000(19), og insidensen er cirka 2,5 – 3,0 per 100,000 per år(6). Dette tilsvarer om lag 400 norske pasienter med ALS. I en kommentar til 19-studien er det anslått at når inklusjonskriteriene fra studien anvendes på befolkningsbaserte registre i Irland og Nederland, gir dette en aktuell subgruppe som er aktuell for behandling med edaravone på i underkant av 7 %(18). Hvis 7 % av 400 norske pasienter er aktuelle for behandling, gir dette et pasientgrunnlag på 28 pasienter. I mangel på bedre anslag, har Legemiddelverket brukt dette som utgangspunkt i beregning av budsjettkonsekvensene (tabell 2).

Feil! Fant ikke referanseskilden.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Edaravone anbefalt tatt i bruk	28	28	28	28	28
Edaravone ikke anbefalt tatt i bruk	0	0	0	0	0

6.2 BUDSJETTVIRKNINGER

Legemiddelverket har estimert en tentativ budsjettvirkning for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at edaravone vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene for ALS
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

For å estimere kostnadsutviklingene har Legemiddelverket lagt til grunn følgende antakelser:

- Permanent intravenøs tilgang kreves.
- Administrasjon av edaravone vil foregå som beskrevet i 19-studien
 - Syklus 1: Daglig dosering i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold.
 - Fra syklus 2: Daglig dosering i 10 av 14 dager før 14 dagers behandlingsopphold.
- Legemiddelkostnader og infusjonskostnader forekommer ved hver infusjon. I første behandlingssyklus tilkommer dessuten kostnader til spesialistbesøk ved hver infusjon.
- Poliklinisk konsultasjon for oppfølging gjennomføres hver 4. uke.
- Aktuelle pasienter behandles i gjennomsnitt i seks måneder, tilsvarende varigheten av 19-studien og innspill fra kliniske eksperter.
- Reisekostnader til og fra behandling for pasienten er inkludert
- Produksjonsvirkninger eller fritidstap for pasienten er ikke inkludert.
- Kostnader tilknyttet til pårørende er ikke inkludert.

- Antatt listepriis for edaravone er hentet fra en publikasjon av NHS(1).

Enhetskostnader brukt i budsjettsanalyse:

- Innsettelse/justering av permanent intravenøs tilgang: 898 kr.(20)
- Edaravone 60 mg listepriis hentet fra Specialist Pharmacy Service: 8974 kr. ekskl. MVA(8)
- Infusjon: 1320 kr.(21)
- Spesialistbesøk: 679 kr.(21)
- Poliklinisk konsultasjon vedr sykdom i perifere nerver – DRG-kode 901c: 1710 kr.(20)
- Transport tur/retur: 424 kr.(21)

Kostnadene ble justert til 2017-verdier ved å bruk av konsumprisindekser fra SSB. Det antas at funnet listepriis av edaravone er ekskl. MVA. Vi la derfor på 25 % MVA på denne prisen.

6.3 Kostnader per pasient

Tabell 3: Kostnader (NOK) for å behandle en pasient i ett helt år, listepriis inkl. MVA.

Legemidler (Edaravone)	1 503 081
Administrasjon og oppfølging	209 532
Transport	70 478
Total	1 783 091

Tabell 4: Kostnader (NOK) for å behandle en pasient i seks måneder, listepriis inkl. MVA.

Legemidler (Edaravone)	830 060
Administrasjon og oppfølging	118 353
Transport	38 355
Total	986 768

6.4 Budsjettvirkning

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av edaravone er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning (NOK) av edaravone ved aktuell indikasjon gitt forutsetningene ovenfor (28 pasienter per år, 6 måneder behandlingsvarighet)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Edaravone anbefalt tatt i bruk	27 629 501	27 629 501	27 629 501	27 629 501	27 629 501
Edaravone ikke anbefalt tatt i bruk	-	-	-	-	-
Budsjettvirkning av anbefaling	27 629 501	27 629 501	27 629 501	27 629 501	27 629 501

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med edaravone vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusene på omtrent 28 mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre, forenklete, og basert på antagelser.

7 REFERANSER

1. Specialist Pharmacy Service. Edaravone. 2017.
2. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(7):505-12.
3. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chandran S, Chio A, Corcia P, Couratier P, et al. July 2017 ENCALs statement on edaravone. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2017;18(7-8):471-4.
4. Sekretariatet for Nye metoder. Referat fra møte i Bestillerforum RHF. 2017.
5. Helsenorge.no. ALS (Amyotrofisk Lateral Sklerose) 2017 [Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/als>].
6. Nakken O, Lindstrøm JC, Tysnes O-B, Holmøy T. Mortality trends of amyotrophic lateral sclerosis in Norway 1951–2014: an age–period–cohort study. *Journal of neurology*. 2016;263(12):2378-85.
7. Jones AR, Jivraj N, Balendra R, Murphy C, Kelly J, Thornhill M, et al. Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2014;15(3-4):285-91.
8. Statens Legemiddelverk. Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS). *MedNytt*. 2017.
9. FDA. RADICAVA (edaravone injection), for intravenous use. 2017.
10. Akershus Universitetssykehus. ALS, muskelsvinnsykdom. 2017.
11. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Rilutek.
12. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2014;15(7-8):610-7.
13. Tanaka M, Akimoto M, Palumbo J, Sakata T. A Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 24-Week, Exploratory Study of Edaravone (MCI-186) for the Treatment of Advanced Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (P3.191). *Neurology*. 2016;86(16 Supplement).
14. Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Palumbo J. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2017;18(sup1):64-70.
15. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). 2016.
16. Mora JS. Edaravone for treatment of early-stage ALS. *The Lancet Neurology*. 16(10):772.
17. Treeway. [Available from: <http://treeway.nl/>].
18. Hardiman O, van den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *The Lancet Neurology*. 2017;16(7):490-1.
19. Nakken O, Lindstrøm JC, Tysnes O-B, Holmøy T. Assessing amyotrophic lateral sclerosis prevalence in Norway from 2009 to 2015 from compulsory nationwide health registers. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2017:1-8.
20. Helsedirektoratet. Insatsstyrt finansiering. 2017.
21. Legemiddelverket S. Enhetskostnadsdatabase. 2017.

8 Litteratursøk

Legemiddelverket har i fravær av innsendt dokumentasjon foretatt litteratursøk i PubMed med følgende søkestreng: *(edaravone[tiab] OR radicava[tiab] OR "MCI-186"[tiab]) AND ("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[mh] OR "amyotrophic lateral sclerosis"[tiab] OR ALS[tiab] OR "Charcot Disease"[tiab] OR "Gehrig's Disease"[tiab] OR "Guam Disease"[tiab] OR "Lou Gehrig Disease"[tiab])*. Siste søk og gjennomgang av treff ble gjennomført 19.02.2018.

Søk etter kliniske studier ble gjennomført av bibliotekar ved Folkehelseinstituttet i forbindelse med utarbeiding av metodevarsel 16.08.2017 i ICTRP og ClinicalTrials.gov:

Søkestreng i CTRP: *(edaravone AND amyotrophic OR Radicava AND amyotrophic OR MCI-186 AND amyotrophic OR edaravone AND ALS OR Radicava AND ALS OR MCI-186 AND ALS)*

Søkestreng i ClinicalTrials.gov: *(edaravone OR edarabone OR Radicava OR Radicut OR "MCI-186" OR MCI186 OR "MCI 186") AND (amyotrophic lateral sclerosis)*

Ved siden av dette ble det søkt manuelt i andre kilder.